



**Universidade de Aveiro** Secção Autónoma de Ciências da Saúde  
**Ano Letivo 2011-2012**

**RUI JOÃO DE SOUSA  
LOUREIRO**

**PERFIS DE RESISTÊNCIA MICROBIANA NO  
HOSPITAL INFANTE D. PEDRO**



**RUI JOÃO DE SOUSA  
LOUREIRO**

**PERFIS DE RESISTÊNCIA MICROBIANA NO  
HOSPITAL INFANTE D. PEDRO**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Molecular, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro, Professora Auxiliar Convidada da Secção Autónoma de Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro e do Dr. Elmano Ramalheira, Professor Auxiliar Convidado da Secção Autónoma de Ciências da Saúde da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro do Centro de Biologia Celular da Universidade de Aveiro, da Fundação para a Ciência e Tecnologia e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio

Referência do projeto:  
PTDC/SAL-ESA/105530/2008



Fundação para a Ciência e a Tecnologia  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CIÊNCIA



QUADRO  
DE REFERÊNCIA  
ESTRATÉGICO  
NACIONAL



UNIÃO EUROPEIA  
Fundo Europeu  
de Desenvolvimento Regional

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutora Odete Abreu Beirão da Cruz e Silva**

Professora Associada com Agregação da Secção Autónoma de Ciências da Saúde

**Prof. Doutora Maria Teresa Herdeiro**

Professora Auxiliar Convidada da Secção Autónoma de Ciências da Saúde

**Prof. Dr. Elmano José da Cruz Ramalheira**

Professor Auxiliar Convidado da Secção Autónoma de Ciências da Saúde

**Prof. Doutora Sónia Cristina das Neves Ferreira**

Técnica Superior do Centro Hospitalar do Baixo Vouga

## **agradecimentos**

Aos meus orientadores, Professora Doutora Teresa Herdeiro e Dr. Elmano Ramalheira, pela forma disponível como me orientaram, por todas as sugestões e críticas construtivas que fizeram ao longo do trabalho.

À coordenadora do mestrado em Biomedicina Molecular, Professora Doutora Odete Cruz e Silva pelo apoio e disponibilidade demonstrados ao longo deste mestrado.

À minha família e amigos pelo apoio e motivação que me deram durante a realização deste trabalho.

Aos estudantes que iniciaram a licenciatura em Ciências Biomédicas no ano letivo de 2007/2008 e aos estudantes que iniciaram o mestrado em Biomedicina Molecular em 2010, pelo apoio e amizade.

Aos colegas de trabalho Sara, Mónica e António, pelas sugestões e críticas construtivas que foram fazendo durante a realização deste trabalho.

À colega do mestrado de Biomedicina Farmacêutica Tânia Silva, por me ter gentilmente disponibilizado dados do consumo de antibióticos no concelho de Aveiro, que me foram úteis neste trabalho.

A todos os colegas do Centro de Biologia Celular pelo apoio e disponibilidade demonstrados ao longo da realização desta dissertação.

## palavras-chave

Antibióticos, resistência, Portugal, Aveiro, bactérias

## resumo

A resistência bacteriana aos antibióticos é um importante problema de saúde pública a nível mundial, existindo o sério risco de os antibióticos deixarem de ser eficazes para o tratamento das doenças infecciosas, com consequente aumento da morbilidade e mortalidade e dos encargos financeiros dos sistemas de saúde. Portugal é, no contexto europeu, um país com um nível elevado de resistência aos antibióticos e, simultaneamente, com um consumo elevado destes medicamentos.

Este trabalho tem como objetivo determinar os níveis de resistência microbiana de dez espécies bacterianas (cinco Gram-positivas e cinco Gram-negativas) ao longo de dez anos (2001-2010), escolhidas pela elevada prevalência na população de infeções causadas por estas espécies e/ou pela elevada prevalência de resistências aos antibióticos nessas espécies. Os antibióticos incluídos no estudo das resistências bacterianas de cada espécie analisada foram selecionados tendo em conta critérios como a sua utilização em Portugal, o seu uso significativo no tratamento de infeções causadas pela espécie em estudo, o facto de serem representantes de uma dada classe de antibióticos e de estarem disponíveis dados suficientes para se proceder à análise da evolução da resistência da espécie em estudo ao antibiótico a incluir no estudo. Os resultados obtidos resultam da compilação dos resultados dos testes de suscetibilidade aos antibióticos dos isolamentos das dez espécies estudadas em todos os anos do período em estudo, com recurso ao programa Microsoft Office Excel.

Os resultados das resistências microbianas aos antibióticos no Hospital Infante D. Pedro, Aveiro não apresentam uma tendência geral para todas as dez espécies bacterianas estudadas, verificando-se que algumas apresentam resultados negativos, principalmente quando comparados com dados a nível nacional e europeu, como a *Acinetobacter baumannii* e o *Staphylococcus aureus*, enquanto que outras, como a *Escherichia coli* e o *Streptococcus pneumoniae*, apresentam resultados positivos. É essencial ter presente que, mesmo nas espécies com menores percentagens de resistência microbiana, se deve usar os antibióticos de forma racional, de modo a minimizar o risco de desenvolvimento de novas resistências.

## keywords

Antibiotics, resistance, Portugal, Aveiro, bacteria

## Abstract

The bacterial resistance to antibiotics is an important problem of public health at global level, and there is a serious risk of antibiotics being no longer effective for the treatment of infectious diseases, with a consequent increase in morbidity and mortality and of the financial burden of the health systems. Portugal is, in the European context, a country with a high level of bacterial resistance to antibiotics and simultaneously with a high consumption of these drugs.

This study aims determining the level of microbial resistance of ten bacterial species (five Gram-positives and five Gram-negatives) over the period 2001-2010, chosen by the high prevalence in population of infections caused by these species and/or by the high prevalence of bacterial resistance to antibiotics in these species. The antibiotics included in the study of the bacterial resistances of each species were selected taking in account criteria such as their use in Portugal, their significant use in the treatment of infections caused by the species in study, the representation of a given class of antibiotics and the availability of sufficient data to proceed with the analysis of the evolution of resistance of the species in study to the antibiotic to be included in the study. The results were obtained by compiling the results of antibiotic susceptibility testing of the isolates of the ten species in all years of the period in study, using the program Microsoft Office Excel.

The results of microbial resistances to antibiotics in the Hospital Infante D. Pedro, Aveiro don't show a general tendency for all the ten bacterial species studied, some of them present negative results, particularly when compared with data at national and european level, like *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus aureus*, while others, like *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumonia*, present positive results. It is essential to note that, even in the species with lower percentages of microbial resistance, the antibiotics should be used in a rational way, to minimize the risk of development of new resistances.

# Índice Geral

Índice de Figuras .....	iii
Índice de Tabelas .....	v
1. Introdução .....	1
1.1. Contextualização .....	1
2. Enquadramento teórico .....	4
2.1. Antibióticos .....	4
2.1.1 História .....	5
2.1.2 Diferentes classes de antibióticos e seus mecanismos de ação .....	6
2.1.3 Efeitos secundários .....	9
2.1.4 Consumo de antibióticos a nível mundial .....	10
2.1.5 Consumo de antibióticos na Europa .....	11
2.1.6 Consumo de antibióticos em Portugal .....	13
2.1.7 Uso inadequado de antibióticos .....	17
2.2. Resistência microbiana .....	18
2.2.1 Mecanismos de resistência aos antibióticos .....	19
2.2.2 Evolução da resistência microbiana a nível mundial .....	23
2.2.3 Evolução da resistência microbiana em Portugal .....	29
3. Objetivos .....	33
3.1. Objetivo geral .....	33
3.2. Objetivos específicos .....	33
4. Metodologia .....	34
4.1. Alcance do estudo e origem dos dados .....	34
4.2. Compilação dos dados .....	35
4.3. Exclusão dos isolados duplicados .....	35
4.4. Seleção dos antibióticos a analisar no estudo .....	37
4.5. Análise dos dados das resistências microbianas .....	40
5. Resultados e Discussão dos Resultados .....	44
5.1. Resistência microbiana nos microrganismos Gram-positivos .....	44
5.1.1 Resistência microbiana na espécie <i>Staphylococcus aureus</i> .....	44
5.1.2 Resistência microbiana na espécie <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	54
5.1.3 Resistência microbiana na espécie <i>Enterococcus faecalis</i> .....	60
5.1.4 Resistência microbiana na espécie <i>Enterococcus faecium</i> .....	64
5.1.4 Resistência microbiana na espécie <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	68
5.2. Resistência microbiana nos microrganismos Gram-negativos .....	71
5.2.1 Resistência microbiana na espécie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	71
5.2.2 Resistência microbiana na espécie <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	76
5.2.3 Resistência microbiana na espécie <i>Escherichia coli</i> .....	81
5.2.4 Resistência microbiana na espécie <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	86
5.2.5 Resistência microbiana na espécie <i>Haemophilus influenza</i> .....	92
5.3. Análise das resistências de vários organismos a um dado antibiótico .....	96
6. Conclusão .....	98
Referências bibliográficas .....	100
Anexos .....	105
Anexo 1 .....	105
Anexo 2 .....	106
Anexo 3 .....	107
Anexo 4 .....	108
Anexo 5 .....	109
Anexo 6 .....	110
Anexo 7 .....	111
Anexo 8 .....	112
Anexo 9 .....	113

Anexo 10 .....	114
Anexo 11 .....	115



# Índice de Figuras

Figura 1 - Correlação entre a percentagem de pneumococos resistentes à penicilina e o uso ambulatorio de antibióticos em vários países (indicando-se as bandas com intervalos de confiança de 95%) (adaptado de «OMS, 2005»).	2
Figura 2 – Diferentes alvos celulares bacterianos e principais mecanismos de ação dos antibióticos (adaptado de «Walsh, 2003»).	7
Figura 3 - Mapa mundial representando a distribuição do consumo de antibióticos à escala global, em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (adaptado de «Zucker, Consortium for Conservation Medicine»).	11
Figura 4 - Consumo de antibióticos em ambulatorio em 25 países Europeus em 2003 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (adaptado de «WHO, 2011»).	12
Figura 5 - Consumo de antibióticos em Portugal nos anos de 2005, 2006 e 2007 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (retirado de «Teixeira, 2008»).	15
Figura 6 - Mapa de Portugal Continental representando a distribuição do consumo de antibióticos por distritos nos anos de 2000 e 2007 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (retirado de «Ramalhinho, 2010»).	16
Figura 7 - Distribuição da utilização de antibióticos por classes terapêuticas nos hospitais de Portugal no primeiro semestre de 2008 (retirado de «Teixeira, 2008»).	17
Figura 8 - Mecanismos de transferência de genes de resistência a antibióticos entre bactérias (adaptado de «Barbosa, 2000»).	20
Figura 9 - Principais mecanismos de resistência aos antibióticos (adaptado de «Hawkey, 1998»).	21
Figura 10 - Distribuição global dos diferentes genótipos de ESBLs CTX-M (adaptado de «Hawkey, 2009»).	27
Figura 11 – Proporções (em %) de amostras isoladas das bactérias mais frequentes não-suscetíveis às diferentes classes de antibióticos em Portugal (RI – Resistentes Intermédios; R – Resistentes) (adaptado de «European Centre for Disease Prevention and Control, 2011»).	31
Figura 12 - Taxas de resistência aos antibióticos das bactérias epidemiologicamente mais significativas nas UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) de adultos em 2009 (retirado de «Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS), 2011»).	32
Figura 13 - Resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à penicilina-G e à oxacilina durante o período em estudo e comparação entre a resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à penicilina-G e oxacilina durante o período em estudo e a prevalência dos isolamentos de <i>Staphylococcus aureus</i> no mesmo período.	45
Figura 14 - Resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à eritromicina, lincosamidas (clindamicina e lincomicina) e fosfomicina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à eritromicina, lincosamidas (clindamicina e lincomicina) e fosfomicina no período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos de <i>Staphylococcus aureus</i> nesse período.	48
Figura 15 - Resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à gentamicina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à gentamicina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos de <i>Staphylococcus aureus</i> nesse período.	51
Figura 16 - Resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à rifampicina, ácido fusídico e tetraciclina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do <i>Staphylococcus aureus</i> à rifampicina, ácido fusídico e tetraciclina no período 2001-2010 e o número de isolamentos de <i>Staphylococcus aureus</i> nesse período.	53
Figura 17 - Resistência do <i>Staphylococcus epidermidis</i> à penicilina-G, oxacilina, cotrimoxazol e gentamicina no período 2001-2010.	56
Figura 18 - Resistência do <i>Staphylococcus epidermidis</i> à eritromicina, às lincosamidas clindamicina e lincomicina, à fosfomicina e às fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina no período 2001-2010.	57
Figura 19 - Resistência do <i>Staphylococcus epidermidis</i> à rifampicina, ao ácido fusídico e à tetraciclina no período 2001-2010.	59
Figura 20 - Resistência do <i>Enterococcus faecalis</i> à penicilina-G, eritromicina, vancomicina e linezolida no período 2001-2010.	61
Figura 21 - Resistência do <i>Enterococcus faecalis</i> à gentamicina em altas doses, às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina e à tetraciclina no período 2001-2010.	62

Figura 22 - Resistência do <i>Enterococcus faecium</i> à penicilina-G, à eritromicina, à vancomicina, à linezolida, à gentamicina em altas doses e às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina no período 2001-2010.....	65
Figura 23 - Resistência do <i>Streptococcus pneumonia</i> à penicilina-G, cefotaxima nonmeningitis, cotrimoxazol, eritromicina e levofloxacina no período 2001-2010.....	69
Figura 24 - Resistência da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> à amicacina, gentamicina, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, imipenem e ciprofloxacina no período 2001-2010.....	73
Figura 25 - Resistência da <i>Acinetobacter baumannii</i> à piperacilina/tazobactam, ceftazidima e imipenem no período 2001-2010 e comparação entre a resistência da <i>Acinetobacter baumannii</i> à piperacilina/tazobactam, ceftazidima e imipenem e a prevalência dos isolados de <i>Acinetobacter baumannii</i> no período 2001-2010. ....	77
Figura 26 - Resistência da <i>Acinetobacter baumannii</i> à gentamicina e amicacina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência da <i>Acinetobacter baumannii</i> à gentamicina e amicacina e a prevalência de isolados de <i>Acinetobacter baumannii</i> no período 2001-2010.....	79
Figura 27 - Resistência da <i>Escherichia coli</i> à ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, ceftazidima e piperacilina/tazobactam no período 2001-2010.....	82
Figura 28 - Resistência da <i>Escherichia coli</i> à gentamicina, amicacina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e pefloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010. ....	84
Figura 29 - Resistência da <i>Klebsiella pneumonia</i> à amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, ceftazidima e piperacilina/tazobactam no período 2001-2010. ....	87
Figura 30 - Resistência da <i>Klebsiella pneumoniae</i> à gentamicina, amicacina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e pefloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010.....	90
Figura 31 - Resistência do <i>Haemophilus influenza</i> à ampicilina, cefaclor, cefalotina, cefuroxima e cotrimoxazol no período 2001-2010.....	93
Figura 32 – Análise das tendências semelhantes de aumento ou diminuição da resistência a um mesmo antibiótico em várias espécies.....	96

## Índice de Tabelas

Tabela 1- Antibióticos incluídos no estudo das resistências das espécies Gram-positivas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.....	37
Tabela 2 - Antibióticos incluídos no estudo das resistências das espécies Gram-negativas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.....	39
Tabela 3 - Antibióticos selecionados para a construção de gráficos representando a evolução da resistência das espécies Gram-positivas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.....	41
Tabela 4 - Antibióticos selecionados para a construção de gráficos representando a evolução da resistência das espécies Gram-negativas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.....	42
Tabela 5 - Vendas de diferentes classes de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, com base em dados fornecidos pelo IMS. ....	105
Tabela 6 - Perfis de resistência microbiana do <i>Staphylococcus aureus</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	106
Tabela 7 - Perfis de resistência microbiana do <i>Staphylococcus epidermidis</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	107
Tabela 8 - Perfis de resistência microbiana do <i>Enterococcus faecalis</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	108
Tabela 9 - Perfis de resistência microbiana do <i>Enterococcus faecium</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	109
Tabela 10 – Perfis de resistência microbiana do <i>Streptococcus pneumoniae</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	110
Tabela 11- Perfis de resistência microbiana da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	111
Tabela 12 - Perfis de resistência microbiana da <i>Acinetobacter baumannii</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	112
Tabela 13 - Perfis de resistência microbiana da <i>Escherichia coli</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	113
Tabela 14 - Perfis de resistência microbiana da <i>Klebsiella pneumoniae</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	114
Tabela 15 - Perfis de resistência microbiana do <i>Haemophilus influenza</i> aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%). ....	115

## Índice de Acrónimos

CA-MRSA	– Community associated Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CTX-M	- Cefotaximases
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
CMI	– Concentração Mínima Inibitória
CLSI	– Clinical and Laboratory Standards Institute
DCI	- Denominação Comum Internacional
DDD	– Dose Diária Definida
DHD	– Dose diária definida / 1000 habitantes / dia
EARSS	– European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC	– European Centre for Disease Prevention and Control
ESAC	– European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	– Extended-spectrum $\beta$ -lactamases
FCT	– Fundação para a Ciência e Tecnologia
FSE	– Fundo Social Europeu
HIP	- Hospital Infante D. Pedro
IMP	- Imipenemases
IMS	– Institute for Medical Statistics
INFARMED	– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P
INSA	– Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
KPC	- <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases
MRSA	– Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	– Methicillin resistant <i>Staphylococcus epidemidis</i>
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PBP	– Penicillin binding proteins
WHO	- World Health Organization

PNPRA	– Programa Nacional Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos
TEST	- Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial
TSA	– Teste de Suscetibilidade aos Antibióticos
UCI	- Unidades de Cuidados Intensivos
VIM	- Verona integron encoded metallo – $\beta$ lactamases
VISA	– Vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	– Vancomycin resistant <i>Enterococci</i>
VRSA	– Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>



# 1. Introdução

## 1.1. Contextualização

A resistência aos antibióticos é atualmente um dos problemas de saúde pública mais graves, dado que muitas bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados deixaram de responder a esses mesmos agentes. A dimensão do problema exige uma intervenção coordenada à escala global, para minimizarmos o risco de um regresso à era pré-antibiótica em que um número muito mais elevado de pessoas morriam em consequência de patologias infecciosas e em que não era possível realizar grandes intervenções cirúrgicas devido ao risco elevado de infeção (OMS 2005).

O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos é um fenómeno natural que surge como resultado da pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos. No entanto, este fenómeno tem sofrido uma expansão muito acelerada devido à utilização inadequada de antibióticos, sendo que existe uma correlação clara entre um maior consumo de antibióticos e níveis mais elevados de resistência microbiana (**Figura 1**). Estimativas fornecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que possivelmente metade do consumo total de antibióticos não é necessário, sendo que em muitos países, como os países subdesenvolvidos de África e da Ásia, se vendem diretamente antibióticos sem necessidade de prescrição por parte de um profissional de saúde, o que agrava o problema do uso inadequado de antibióticos (Hart et al. 1998; Okeke et al. 2005; OMS 2005).

A resposta usual à resistência microbiana tem sido a substituição dos antibióticos normalmente prescritos aos pacientes por outros mais recentes. No entanto, esta estratégia não é viável a longo prazo pelo facto de a indústria farmacêutica investir cada vez menos no desenvolvimento de novos antibióticos em detrimento de outros fármacos com maior potencial de mercado (ex: fármacos para doenças crónicas), e pelo facto de, com maior ou menor rapidez, se desenvolverem resistências aos novos antibióticos introduzidos no mercado. Desse modo, é essencial que haja uma utilização adequada dos antibióticos para que se mantenha a sua eficácia nas gerações futuras (Livermore 2005; OMS 2005; Grundmann et al. 2011).

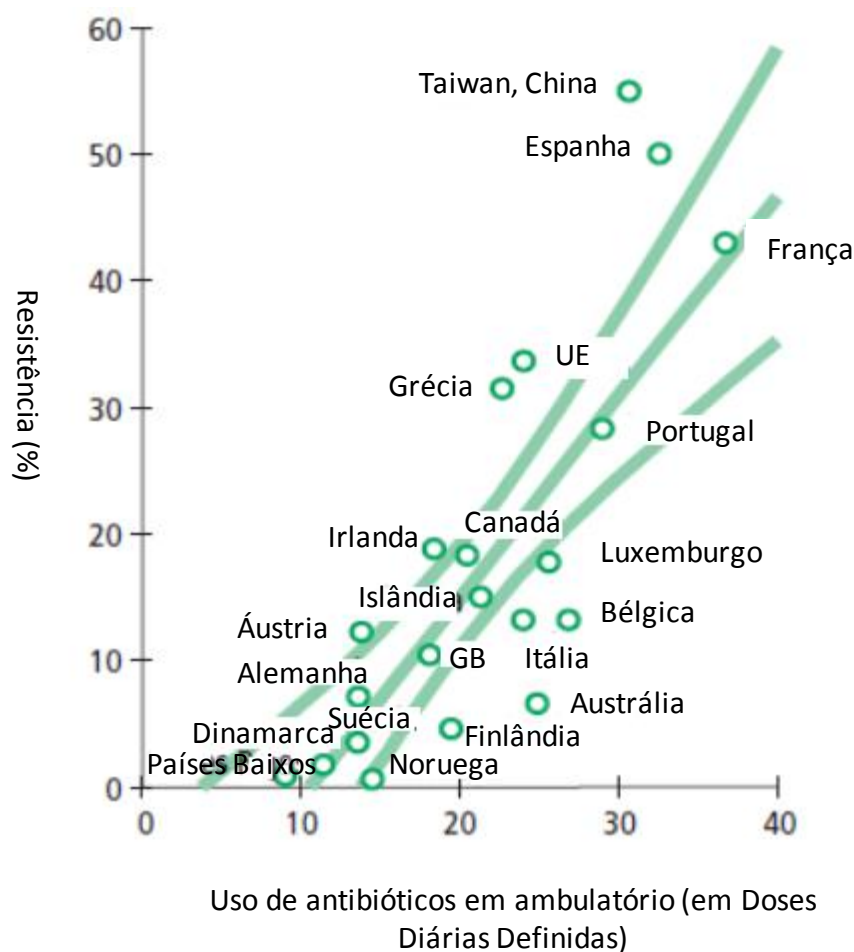


Figura 1 - Correlação entre a percentagem de pneumococos resistentes à penicilina e o uso ambulatorio de antibióticos em vários países (indicando-se as bandas com intervalos de confiança de 95%) (adaptado de «OMS, 2005»).

A resistência aos antibióticos é responsável por consequências clínicas e económicas graves, uma vez que ocorre um aumento da morbilidade e mortalidade devido aos atrasos na administração de tratamentos eficazes contra as infeções causadas por microrganismos resistentes. A hospitalização prolongada e o uso de fármacos diferentes dos de primeira linha aumentam, também, de forma acentuada, os custos dos cuidados de saúde, o que constitui um problema particularmente relevante na atual conjuntura de crise económica e financeira (Livermore 2005; OMS 2005).

Tendo em conta a relevância do problema da resistência microbiana e a sua crescente ameaça para a saúde pública a nível mundial, várias agências nacionais e organizações internacionais como a OMS e a Comissão Europeia reconheceram a importância do estudo da emergência da resistência microbiana e dos seus determinantes e a necessidade de serem desenvolvidas estratégias de vigilância e controlo dos níveis de



resistência microbiana como o Sistema Europeu de Vigilância da Resistência Microbiana («European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS») (Bronzwaer et al. 2002). Em Portugal, a Direção Geral de Saúde criou um Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos (PNPRA) com a finalidade de diminuir as taxas elevadas de resistência aos antibióticos presentes em diferentes bactérias causadoras de infeções graves no homem, através da implementação de um sistema de vigilância do consumo de antimicrobianos mais apertado e da criação de uma rede nacional de vigilância das resistências aos antimicrobianos que envolva a rede laboratorial e que permita detetar precocemente situações de alerta (DGS 2009).

Este trabalho pretende, deste modo, determinar os padrões de resistência bacteriana aos antibióticos no Hospital Infante D. Pedro de Aveiro (HIP) no período 2001-2010 e, assim, obter informação para a realização de intervenções educativas dirigidas aos profissionais de saúde e população no sentido de reverter as resistências microbianas mais frequentes no distrito de Aveiro. Este estudo assume uma particular importância, dada a elevada prevalência da resistência microbiana em Portugal e noutros países europeus e o crescente impacto deste problema a nível de perdas humanas, com aumento da morbilidade e mortalidade, assim como a nível de encargos económicos para o Serviço Nacional de Saúde, particularmente no atual contexto de crise económica e financeira (Livermore 2005; Ramalhinho et al. 2010; WHO 2011).

## **2. Enquadramento teórico**

### **2.1. Antibióticos**

Antibióticos são medicamentos usados para tratar infeções bacterianas que exercem a sua ação sobre as bactérias por uma de duas formas fundamentais: morte das bactérias por lise celular (efeito bactericida) (ex: penicilina) e inibição do crescimento e da multiplicação bacteriana (efeito bacteriostático) (ex: cloranfenicol). Alguns antibióticos podem apresentar atividade bacteriostática nalgumas circunstâncias enquanto noutras situações têm atividade bactericida (Walsh 2003).

Os agentes antibióticos podem ser produtos naturais ou produtos químicos sintetizados em laboratório, projetados para bloquearem seletivamente processos essenciais nas células bacterianas (ex: sulfonamidas e quinolonas) (Talaro 2002; Walsh 2003; Clardy et al. 2009). Os antibióticos podem ser produzidos quer por bactérias quer por fungos, sendo o maior grupo de bactérias produtoras de antibióticos o dos actinomicetos (Walsh 2003).

Apesar dos antibióticos serem úteis numa grande variedade de infeções, é importante ter consciência de que os antibióticos apenas tratam infeções bacterianas, não sendo adequados nem eficazes para tratar infeções virais, fúngicas ou parasitárias (Farlex 2011).

A eficácia da terapia antibacteriana de uma infeção depende em última instância da concentração do antibiótico no sítio da infeção, a qual deve ser suficiente para inibir o crescimento ou para destruir os microrganismos infecciosos mas deve ficar abaixo do nível que é tóxico para as células humanas. Fatores locais como um pH baixo, uma grande concentração de proteínas e condições anaeróbias podem afetar a atividade dos antibióticos. Por esse motivo, existem várias vias de administração diferentes (ex: oral, parentérica, intramuscular), de modo a que possa ser escolhida a via mais eficaz para cada caso particular, considerando as condições farmacodinâmicas (condições em que o antibiótico é ativo), farmacocinéticas (condições que permitem atingir uma concentração suficiente no sítio da infeção) e as condições locais do sítio da infeção (Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008).

É de notar que diferentes antibióticos apresentam uma especificidade considerável no que respeita aos seus alvos celulares bacterianos, ou modo de ação, sendo que dessa

forma os espectros de ação (conjunto dos tipos de bactérias que são suscetíveis à ação de dado antibiótico) de cada antibiótico diferem frequentemente entre antibióticos distintos, dependendo das características estruturais naturais das bactérias e dos seus mecanismos de resistência microbiana (Forbes et al. 2007).

### 2.1.1 História

O primeiro grande avanço na ciência da terapia farmacológica antimicrobiana ocorreu com a teoria microbiana da infecção de Robert Koch, a qual se focava em microrganismos particulares no tratamento de doenças infecciosas específicas associando o microrganismo à doença (Talaro 2002; Colledge 2012). Esta teoria levou a que mais tarde, no final do séc. XIX, Paul Ehrlich tenha formulado os primeiros conceitos teóricos na terapia antimicrobiana (Bayer 1999; Talaro 2002). Ehrlich observou que certos corantes fixam-se a microrganismos específicos e não a tecidos animais, o que levou à ideia de que, se um fármaco fosse devidamente seletivo na sua ação, destruiria o alvo microbiano mas deixaria as células humanas intactas (Talaro 2002; Satter 2012). Um outro cientista, Gerhard Domagk, foi bastante importante no desenvolvimento inicial dos agentes antimicrobianos, tendo descoberto nos anos 30 que o corante vermelho prontossil é modificado quimicamente no organismo de modo a criar um composto com atividade específica contra bactérias chamado sulfonamida, que se tornou no primeiro agente da classe das sulfonamidas (Talaro 2002; Chemical Heritage Foundation 2010).

A descoberta que deu origem à era de ouro da utilização de antibióticos, a descoberta da penicilina, demonstra categoricamente como os desenvolvimentos na ciência e na medicina ocorrem frequentemente devido a uma combinação de acaso, persistência e visão. Em 1928, no seu laboratório em Londres, Sir Alexander Flemming, ao observar a contaminação de uma placa com culturas de *Staphylococcus aureus* por um fungo *Penicillium notatum*, verificou que as colónias de *Staphylococcus* que estavam perto do fungo *Penicillium* eram destruídas por alguma substância secretada pelos fungos. Posteriormente, curioso acerca deste fenómeno desconhecido, Flemming extraiu do fungo um composto a que chamou penicilina e demonstrou que este era responsável pelos efeitos inibitórios nas bactérias (Talaro 2002; BBC 2012).

Apesar de Flemming compreender o potencial terapêutico da penicilina, não tinha meios para o desenvolver, pelo que, apenas uma década após a sua descoberta, os químicos

ingleses Howard Florey e Ernst Chain desenvolveram métodos para a produção industrial de penicilina de modo a que esta fosse usada no tratamento das infeções causadas pelos ferimentos nos soldados durante a segunda guerra mundial. A partir dos anos 50, a indústria farmacêutica entrou numa era de constante investigação e desenvolvimento de antibióticos, levando ao surgimento de muitos mais antibióticos para além da penicilina (Talaro 2002; BBC 2012).

### **2.1.2 Diferentes classes de antibióticos e seus mecanismos de ação**

Os antibióticos são classificados em diferentes classes de acordo com os seus alvos celulares nas células bacterianas, estando reconhecidos quatro alvos celulares principais: a síntese da parede celular bacteriana, que é inibida pelos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e pela classe dos glicopéptidos; os ribossomas bacterianos, que são bloqueados seletivamente nas subunidades 30S pelos aminoglicosídeos e pelas tetraciclinas e nas subunidades 50S pelos macrólidos; o bloqueio da replicação do DNA bacteriano pela inibição das reações promovidas pelas topoisomerasas do DNA e pelas girases do DNA e da transcrição pela inibição da RNA polimerase dependente do DNA, causados pela família das quinolonas e pela rifampicina, respetivamente; o bloqueio da via biosintética da coenzima de folato, essencial para disponibilizar as unidades monoméricas (nucleótidos) para a síntese de DNA, causado pelas sulfonamidas e pelo trimetoprim; e a disrupção da integridade da membrana celular bacteriana, com consequente perda de compostos intracelulares, causada pelos péptidos catiónicos (**Figura 2**) (Walsh 2003; Brunton et al. 2008).

Considerando o mecanismo de ação dos antibióticos que atuam na síntese da parede celular bacteriana, é importante salientar que as paredes celulares da maioria das bactérias consistem numa camada rígida de peptidoglicano ou mureína, que protege a célula contra a rutura devida ao ambiente hipotónico, sendo que as células ativas têm constantemente que sintetizar novo peptidoglicano e transportá-lo para o envelope celular. Os antibióticos das subclasses das penicilinas e das cefalosporinas inibem uma ou mais das enzimas transpeptidases que catalisam a formação das ligações cruzadas entre as moléculas de glicanos, interrompendo assim a síntese da parede celular, o que faz com que a célula desenvolva pontos fracos na parede celular, ficando osmoticamente frágil, o que leva à lise celular (Walsh 2003; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008).

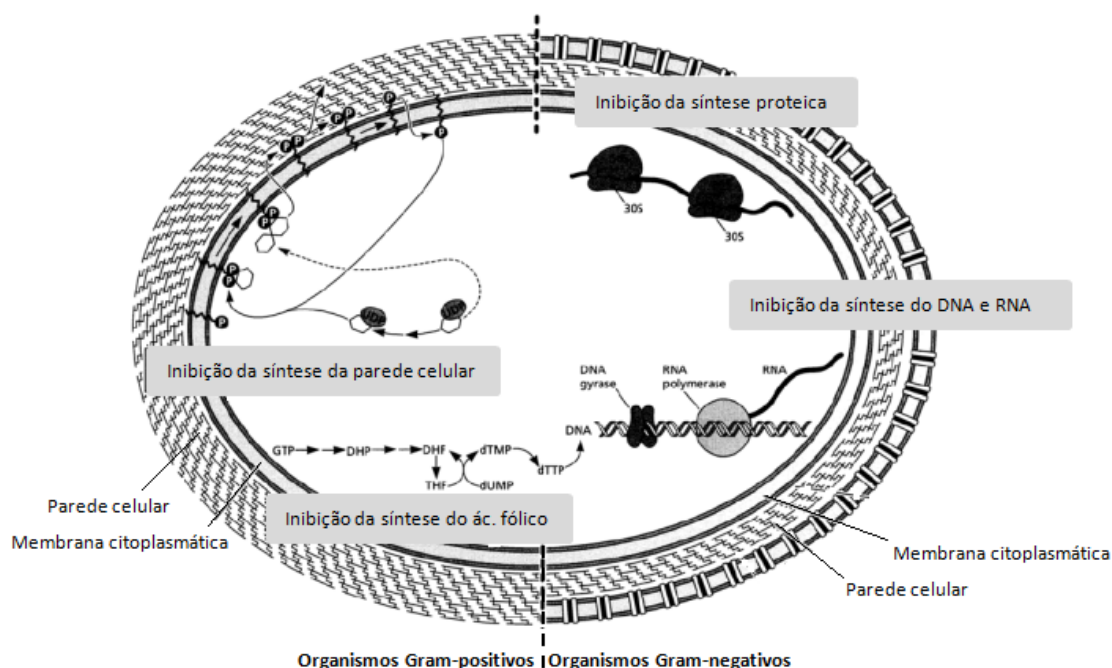


Figura 2 – Diferentes alvos celulares bacterianos e principais mecanismos de ação dos antibióticos (adaptado de «Walsh, 2003»)

Adicionalmente, estes agentes podem atuar sobre outras proteínas alvo (PBP - «Penicillin-binding proteins») relacionadas com outros processos como a divisão celular, a regulação da morfologia celular e outros processos essenciais. Desse modo, as penicilinas e as cefalosporinas têm efeitos bactericidas mediados por mecanismos líticos e não líticos (Brunton et al. 2008). A vancomicina, um glicopéptido, atua através da inibição do alongamento do peptidoglicano, através da ligação aos precursores metabólicos da síntese da parede celular do peptidoglicano, bloqueando assim a formação da parede celular, sendo efetiva unicamente em bactérias Gram-positivas (Talaro 2002; Forbes et al. 2007).

Relativamente aos mecanismos de ação dos antibióticos que atuam nos ribossomas bacterianos para inibir o processo de tradução, é de notar que a maioria destes medicamentos atua no complexo ribossoma-mRNA. Apesar das células humanas também possuírem ribossomas, os ribossomas das células eucarióticas humanas são consideravelmente diferentes em tamanho e estrutura dos ribossomas das células procarióticas bacterianas, pelo que estes antibióticos têm normalmente uma ação seletiva contra bactérias, não apresentando em geral efeitos secundários significativos para os seres humanos (Talaro 2002; Brunton et al. 2008). Os dois alvos possíveis para a inibição dos ribossomas são a subunidade 30S e a subunidade 50S. Os aminoglicosídeos, como a

estreptomicina e a gentamicina, inserem-se em locais na subunidade 30S, inibindo a formação inicial do complexo da síntese proteica formado pelo ribossoma e o mRNA e causando erros na leitura do mRNA, levando à síntese de proteínas disfuncionais. As tetraciclinas impedem a ligação do tRNA ao sítio acetor A na subunidade 30S, necessária para a continuação da fase de elongação da síntese proteica, bloqueando assim a síntese de novas proteínas. Os macrólidos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese proteica através da ligação reversível às subunidades ribossomais 50S dos microrganismos sensíveis a estes agentes num sítio perto do local que liga ao cloranfenicol, inibindo dessa forma o alongamento da cadeia polipeptídica em crescimento (Talaro 2002; Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008). O antibiótico macrólido eritromicina não inibe diretamente a formação de ligações peptídicas, inibindo antes o passo de translocação em que uma molécula recém-sintetizada de peptidil tRNA se move do sítio acetor no ribossoma para o sítio dador do novo péptido (Brunton et al. 2008). O cloranfenicol, por sua vez, liga-se reversivelmente a sítios na subunidade ribossomal 50S, bloqueando assim a formação de novas ligações peptídicas (Talaro 2002; Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008).

Considerando o mecanismo de ação dos antibióticos que atuam através do bloqueio da replicação do DNA bacteriano, salienta-se a classe das quinolonas, que inibem a replicação do DNA através da ligação e interferência com as enzimas girase do DNA e topoisomerase IV bacterianas. A ligação à enzima girase do DNA leva à inibição do processo de enrolamento do DNA bacteriano mediado por esta enzima, o qual é essencial para a replicação do DNA e transcrição. A ligação à enzima topoisomerase IV inibe a separação das moléculas de DNA durante a replicação do DNA mediada por esta enzima, inibindo assim a replicação do DNA (Forbes et al. 2007) (Brunton et al. 2008) (Kaiser et al. 2005). A rifampicina atua também na transcrição, através da ligação à enzima RNA polimerase dependente do DNA, levando à supressão da iniciação da formação da cadeia de mRNA (Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008).

Relativamente aos antibióticos que atuam pelo bloqueio da via biosintética da coenzima de folato, essencial para a síntese de DNA, destacam-se a classe das sulfonamidas e o trimetoprim. As sulfonamidas atuam através da inibição competitiva da sintetase do dehidropteroato, a enzima responsável pela conversão do ácido para-aminobenzóico em ácido tetrahidrofólico, o precursor imediato do ácido fólico,

bloqueando assim a síntese do DNA e prevenindo assim a multiplicação das bactérias (Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008). O trimetoprim previne a redução do dehidrofolato a tetrahidrofolato pela enzima redutase do dehidrofolato, inibindo assim a formação do ácido fólico e, consequentemente, a síntese do DNA. O trimetoprim é um inibidor altamente seletivo da redutase do dehidrofolato dos microrganismos, sendo necessária uma concentração ~100000 vezes maior para inibir a redutase do dehidrofolato humana do que a que é necessária para inibir a enzima bacteriana, sendo esta seletividade muito importante, pois esta enzima é essencial também para o organismo humano (Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007; Brunton et al. 2008).

Considerando os antibióticos que atuam através da disrupção da integridade estrutural da membrana celular bacteriana, destacam-se as polimixinas como a polimixina B e a colistina, que são antibióticos antigos que rompem as membranas celulares bacterianas, resultando na perda de macromoléculas e iões essenciais para a sobrevivência celular. É ainda de referir que as células hospedeiras humanas contêm também membranas, pelo que existem riscos de toxicidade associados ao uso de polimixinas (Kaiser et al. 2005; Forbes et al. 2007).

### **2.1.3 Efeitos secundários**

Os antibióticos podem salvar inúmeras vidas e são eficazes no tratamento de doenças causadas por infeções bacterianas quando usados adequadamente. No entanto, como todos os fármacos, estes têm o potencial para causar efeitos secundários não desejáveis, sendo que, embora a maioria destes efeitos não sejam graves, existem alguns efeitos secundários muito graves (medmedia 2000; Brunton et al. 2008).

Os efeitos secundários mais comuns dos antibióticos incluem dor de estômago, vômitos, diarreia, e, nas mulheres, infeções vaginais por leveduras, que se devem à alteração do equilíbrio das bactérias e fungos comensais normalmente inócuos existentes no organismo humano. Alguns efeitos secundários são mais sérios e, dependendo do antibiótico, podem levar à diminuição da função dos rins, fígado, medula óssea, e outros órgãos. Assim, por vezes, realizam-se testes bioquímicos para se verificar se existem efeitos na função renal ou de outros órgãos (medmedia 2000; Levinson 2008).

Os antibióticos podem também despoletar reações alérgicas. Estas reações podem ser leves, como erupções cutâneas ou a existência de um ligeiro chiado ou sibilância na respiração, ou severas, como a anafilaxia, que é potencialmente fatal, caracterizando-se por edema da garganta, dispneia ou dificuldade em respirar, e pressão sanguínea baixa (Torres et al. 2003; Levinson 2008).

É muito importante distinguir entre efeitos secundários e reações alérgicas, pois uma pessoa que seja alérgica a um antibiótico não deve tomar esse antibiótico nem um da mesma classe, enquanto pessoas que apenas experimentaram pequenos efeitos secundários podem usualmente tomar fármacos relacionados ou mesmo continuar a tomar o mesmo antibiótico, pelo que os médicos devem distinguir de forma correta se as reações desagradáveis experimentadas pelos pacientes resultam de efeitos secundários ou reações alérgicas (medmedia 2000; Levinson 2008).

#### **2.1.4 Consumo de antibióticos a nível mundial**

Os antibióticos são usados em excesso e de modo incorreto em todas as regiões do mundo. Considerando os países desenvolvidos, os países do Sul e do Leste da Europa e os Estados Unidos da América são os países com um consumo de antibióticos mais elevado, sendo que na Europa alguns países usam uma quantidade de antibióticos per capita três vezes superior comparativamente com outros países com perfis de doenças semelhantes. Nos países em desenvolvimento, apesar de 70% dos casos de pneumonia receberem um antibiótico apropriado, cerca de metade dos casos de infeções virais agudas do trato respiratório superior e de diarreias virais recebem antibióticos inadequadamente (WHO 2011).

Verificam-se ainda grandes disparidades no consumo de antibióticos no grupo dos países em desenvolvimento, como se pode constatar ao verificar-se que o Irão é o país do mundo com maior consumo de antibióticos ao mesmo tempo que o Uruguai é o país do mundo com menor consumo de antibióticos (**Figura 3**). Esta situação pode decorrer, por um lado, do facto de inúmeros países em desenvolvimento não possuírem recursos económicos suficientes para adquirirem grandes quantidades de antibióticos, tendo consequentemente um menor consumo dos mesmos e, por outro lado, do facto de em muitos países em desenvolvimento o uso de antibióticos não ser regulado, podendo ser adquiridos sem receita médica em farmácias, lojas gerais, e mesmo em bancas de mercados, o que leva a



um consumo inapropriado e excessivo de antibióticos nesses países (Zucker et al. ; Hart et al. 1998; WHO 2011).

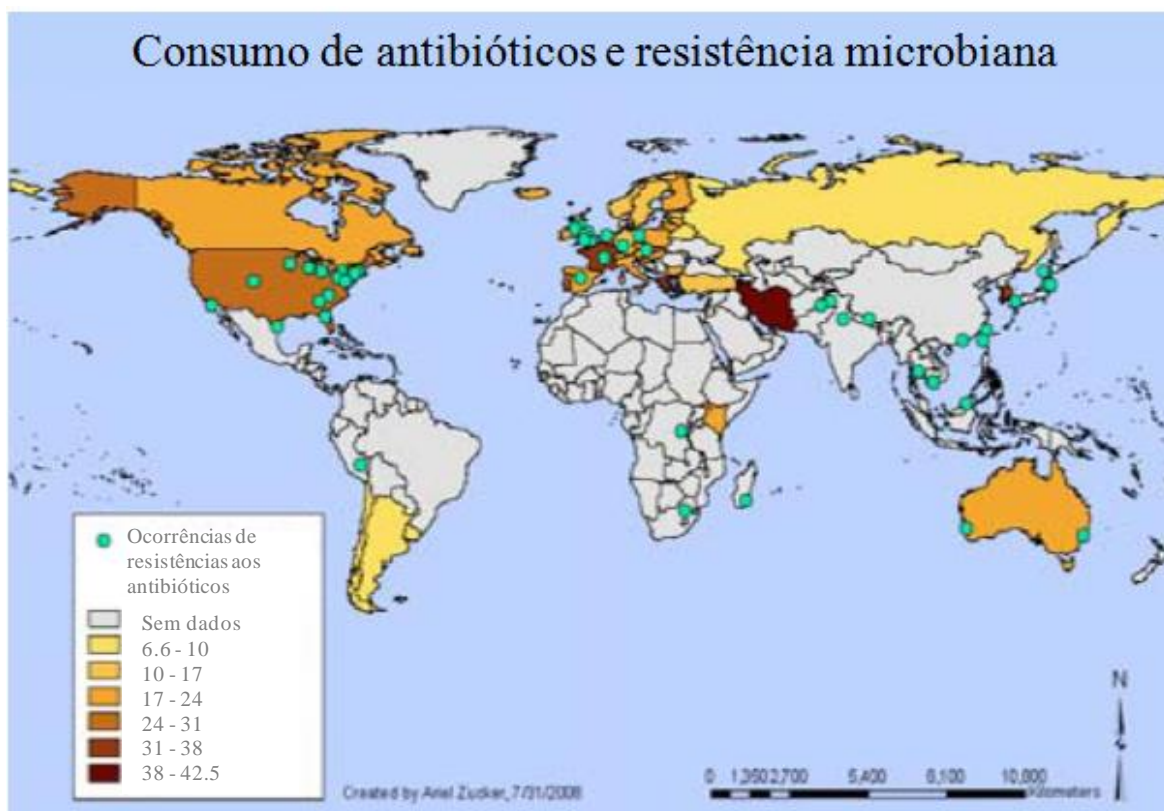


Figura 3 - Mapa mundial representando a distribuição do consumo de antibióticos à escala global, em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (adaptado de «Zucker, Consortium for Conservation Medicine»).

### 2.1.5 Consumo de antibióticos na Europa

Considerando os dados do projeto ESAC («European Surveillance of Antimicrobial Consumption») (período 1997-2003), que constitui uma rede europeia de sistemas de vigilância financiada pela Comissão Europeia com o objetivo de recolher informação comparável e credível acerca do uso de antibióticos na Europa, verifica-se que existe uma grande variabilidade no consumo de antibióticos na Europa, existindo uma variação por um fator de 3 entre o país com maior consumo em ambatório, a Grécia com 31,4 DHD (doses diárias definidas/1000 habitantes/dia), e o país com menor consumo em ambatório, a Holanda com 9,8 DHD. Relativamente às tendências de uso de antibióticos em ambatório em 25 países europeus no período de 1997 a 2003, verificou-se um aumento contínuo na Grécia, Croácia, Irlanda, Portugal, Luxemburgo e Dinamarca, uma

subida inicial seguida de um decréscimo na Bélgica, França, República Checa, Hungria, Polónia, Eslovénia e Suécia, e um decréscimo inicial seguido por uma subida no Reino Unido e em Espanha. Observaram-se também mudanças súbitas na Alemanha (uma diminuição em 2001), na Polónia (uma diminuição em 2002), e na Grécia (um aumento em 1999). Foi possível observar também que o maior nível de consumo de antibióticos ocorre nos países do Sul e do Leste da Europa, comparativamente com os países do Norte da Europa (**Figura 4**) (Goossens et al. 2005; Ferech et al. 2006; WHO 2011).

#### Consumo total de antibióticos em ambulatório em 25 países europeus (2003)

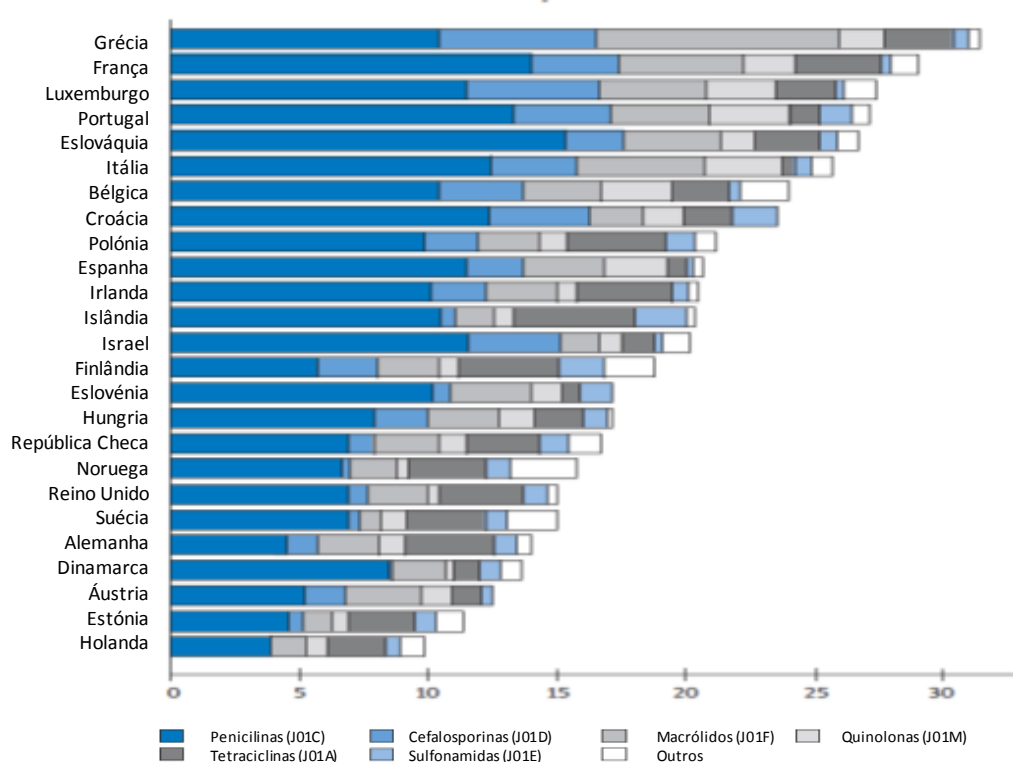


Figura 4 - Consumo de antibióticos em ambulatório em 25 países Europeus em 2003 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (adaptado de «WHO, 2011»).

Considerando a utilização relativa das diferentes classes de antibióticos, verifica-se que as penicilinas constituem a classe de antibióticos mais utilizada em todos os países, variando o seu uso de 31% (Finlândia) a 63% (Dinamarca) do uso total de antibióticos em ambulatório. Por sua vez, o uso das cefalosporinas varia de 0,2% (Dinamarca) a 20% (Grécia), o uso dos macrólidos de 6% (Suécia) a 30% (Grécia) e o uso das quinolonas de 2% (Dinamarca) a 12% (Espanha, Portugal e Itália) do uso total de antibióticos em ambulatório (Ferech et al. 2006).

Relativamente às tendências de uso das diferentes classes de antibióticos no período de 1997 a 2002, verificou-se um aumento em muitos países da utilização de penicilinas e quinolonas ao longo do tempo, enquanto a proporção do uso de tetraciclina e de sulfonamidas decresceu consideravelmente. Verificou-se que as penicilinas de espectro reduzido e as cefalosporinas de primeira geração são prescritas frequentemente para o tratamento de infeções adquiridas na comunidade em muitos países do Norte da Europa, enquanto na maioria dos países do Sul da Europa esses medicamentos quase deixaram de ser utilizados. Nos países do Sul da Europa, por sua vez, observou-se um aumento ao longo do tempo do uso de novos antibióticos de largo espectro como a amoxicilina/ácido clavulânico, macrólidos e quinolonas. Os dados do projeto ESAC relativos a 2007 e 2009, embora com algumas diferenças, como o facto de em 2009 o país com menor consumo de antibióticos ser a Roménia em vez da Holanda e como o facto de Portugal ter perdido a posição cimeira no consumo de quinolonas, que em 2007 e em 2009 era já ocupada pela Rússia, apresentam tendências regionais de consumo de antibióticos semelhantes às verificadas no período 1997-2003 (Ferech et al. 2006; ESAC 2010; Adriaenssens et al. 2011).

Recentemente têm sido apontadas muitas razões para explicar estas grandes diferenças no consumo de antibióticos entre os países europeus, entre as quais a incidência de infeções adquiridas na comunidade e os fatores que podem levar a diferenças nessa incidência, determinantes culturais, determinantes sociais, organização das estruturas prestadoras de cuidados de saúde, os recursos humanos e financeiros disponíveis e a sua utilização, o conhecimento acerca dos antibióticos, o mercado farmacêutico e as práticas de regulação existentes. Dessa forma, a realização de mais estudos sobre os determinantes da utilização de antibióticos é necessária para melhor compreender as diferenças na utilização de antibióticos entre os diferentes países europeus, uma vez que muitos destes fatores podem ser modificados por intervenções educativas ou medidas de regulação que se baseiem na compreensão dos fatores determinantes da utilização de antibióticos (Ferech et al. 2006).

### **2.1.6 Consumo de antibióticos em Portugal**

O primeiro estudo a apresentar dados de consumo de antibióticos comparáveis de Portugal e de outros 14 países europeus reportou-se a dados relativos a 1997, baseados em

informação fornecida pelo IMS («Institute for Medical Statistics») referente a dados de distribuição e vendas e limitou-se a uma única observação transversal (Ramalhinho et al. 2010).

Segundo os dados apresentados nesse estudo, Portugal apresentava um dos maiores índices de consumo de antibióticos da União Europeia, com uma utilização per capita de cerca de 28 DHD, apenas ultrapassado pela França (36 DHD) e pela Espanha (32 DHD) (Ramalhinho et al. 2010).

O estudo integrado no Projeto ESAC referente ao período 1997-2002, que incluiu dados de Portugal referentes apenas a vendas nas farmácias comunitárias com prescrição médica revelou que, em 1997, a França apresentava a taxa mais elevada de consumo (32,02 DHD), e que a Holanda apresentava a taxa menos elevada (10,21 DHD), sendo a taxa de consumo de antibióticos em Portugal nesse ano de 23,22 DHD. Já em 2002, a taxa de consumo de antibióticos em Portugal foi de 26,5 DHD, tendo dessa forma aumentado durante o período 1997-2002, sendo que a França continuou a apresentar a taxa mais elevada (32,2 DHD) e a Holanda a manter a taxa mais baixa (10,0 DHD) dos 32 países em estudo. Posteriormente, no período entre 2002 e 2007, a taxa do consumo de antibióticos em Portugal desceu, tendo sido de 21.81 DHD em 2007 (**Figura 5**), sendo que as maiores taxas de utilização de antibióticos a nível europeu nesse ano foram as da Grécia, do Chipre e da França, com 43.2, 33.9 e 28.9 DHD, respetivamente, e as menores foram as da Rússia e da Holanda com 10.2 e 11.0 DHD, respetivamente. Verifica-se assim que, apesar de ter ocorrido uma redução significativa do consumo de antibióticos em Portugal neste período, o país continuou a apresentar um valor elevado relativamente a outros países europeus, sendo mesmo superior ao valor mediano dos países que integram o projeto ESAC (17,4 DHD) (Goossens et al. 2005; Teixeira 2008; Ramalhinho et al. 2010).

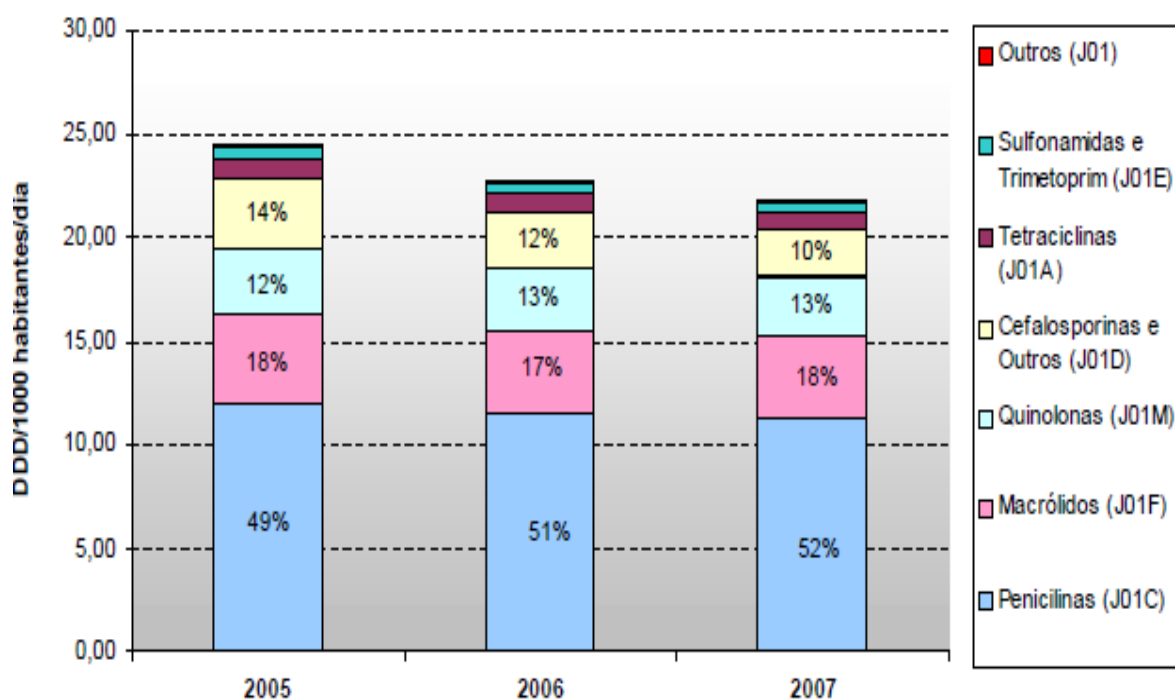


Figura 5 - Consumo de antibióticos em Portugal nos anos de 2005, 2006 e 2007 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (retirado de «Teixeira, 2008»).

Considerando o consumo de antibióticos por Região de Saúde em Portugal no período 2000-2007, observou-se que todas as regiões de Portugal Continental apresentaram descidas no consumo de antibióticos, ocorrendo a descida mais pronunciada na Região Centro (-11,95%), enquanto a descida menos acentuada observou-se na Região do Algarve (-2,52%). Em 2007, a região com maior consumo de antibióticos em Portugal Continental era o Algarve (22,57 DDD/1000h/d) e a região com menor consumo de antibióticos era o Alentejo (20,90 DDD/1000h/d) (Teixeira 2008; Ramalhinho et al. 2010).

Relativamente ao consumo de antibióticos por distrito em Portugal Continental no período 2000-2007, verificou-se que houve um decréscimo em todos os distritos com exceção dos distritos de Viseu e de Viana do Castelo, onde houve ligeiros aumentos de 0,49% e 2,18%, respetivamente, sendo que os distritos onde se registou uma diminuição mais acentuada no consumo de antibióticos foram Leiria (-16,73%) e Coimbra (-15,16%). Apesar disso, Leiria continuava a ser, em 2007, o distrito com maior consumo de antibióticos (23,70 DDD/1000h/d) sendo o distrito com menor consumo o de Castelo Branco (18,69 DDD/1000h/d) (**Figura 6**) (Teixeira 2008; Ramalhinho et al. 2010).

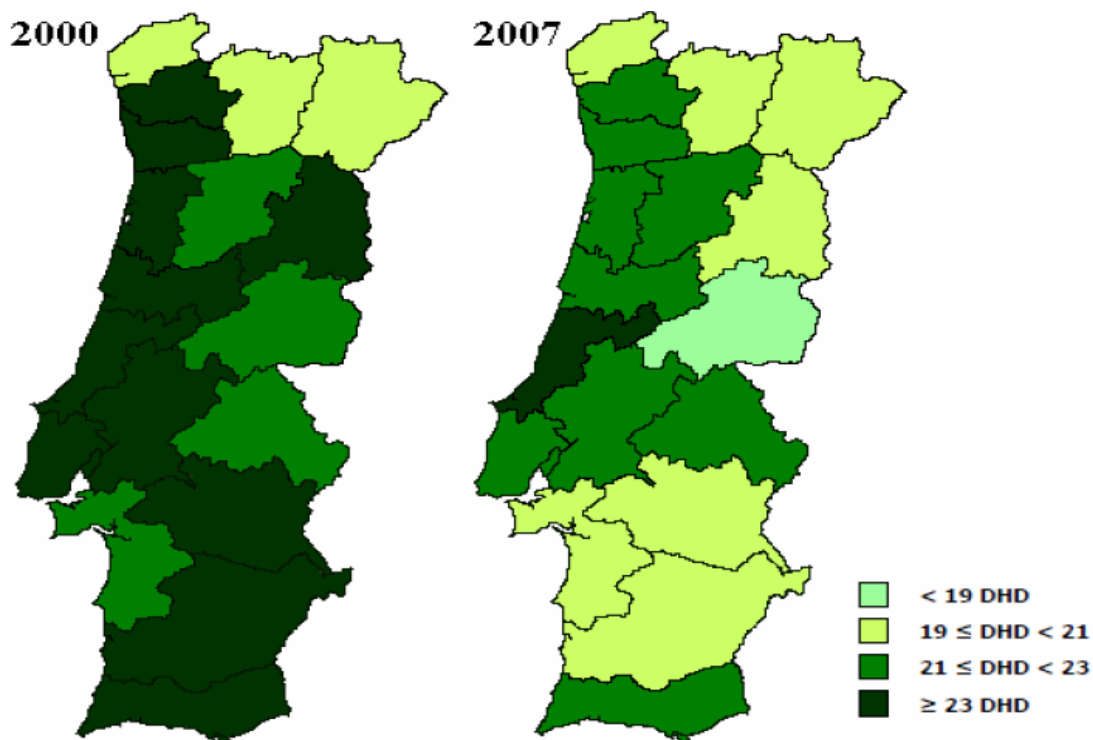


Figura 6 - Mapa de Portugal Continental representando a distribuição do consumo de antibióticos por distritos nos anos de 2000 e 2007 em Doses Diárias Definidas / 1000 habitantes / dia (DHD) (retirado de «Ramalhinho, 2010»).

Segundo dados do INFARMED relativos ao primeiro semestre de 2008, as classes de antibióticos mais utilizadas em Portugal a nível hospitalar são a das penicilinas (37%) e a das cefalosporinas (30%), sendo a classe das tetraciclina a menos usada com cerca de 0% de utilização (**Figura 7**) (Teixeira 2008). Relativamente ao consumo de antibióticos em ambatório, segundo dados do INFARMED relativos a 2007, verificou-se que as penicilinas constituíam a classe de antibióticos mais utilizada, representando 51,69% dos antibióticos consumidos, que as cefalosporinas representavam 9,67%, que os macrólidos representavam 17,89%, e que as quinolonas representavam 13,15% do total de antibióticos consumidos (Teixeira 2008). Considerando as tendências temporais de uso das diferentes classes de antibióticos, verifica-se que, em Portugal, o uso das tetraciclina, cefalosporinas, sulfonamidas e quinolonas diminuiu no período 2000-2007, sendo que, em contraste, observou-se um aumento no uso das penicilinas, em particular das penicilinas associadas a inibidores de  $\beta$ -lactamases (com maior espectro de ação), e dos macrólidos. A descida verificada no consumo de quinolonas não foi contudo suficiente para que Portugal deixasse

de ser um dos países da União Europeia com maior uso destes antibióticos. Estes dados estão de acordo com os dados de outros países europeus, particularmente de países do Sul da Europa (Ferech et al. 2006; Teixeira 2008; Ramalhinho et al. 2010).

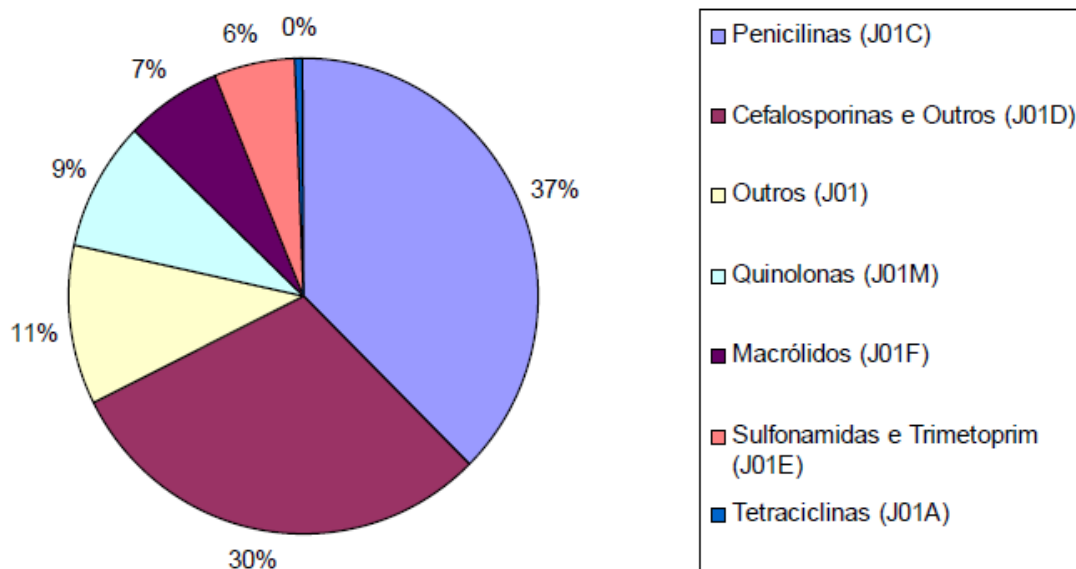


Figura 7 - Distribuição da utilização de antibióticos por classes terapêuticas nos hospitais de Portugal no primeiro semestre de 2008 (retirado de «Teixeira, 2008»).

### 2.1.7 Uso inadequado de antibióticos

Atualmente, o uso inadequado de antibióticos, particularmente a sua utilização excessiva, é extensamente reconhecido como um dos fatores que mais contribui para o problema da resistência microbiana, constituindo um sério problema de saúde pública global, uma vez que tem aumentado a frequência de doenças infecciosas estabelecidas e emergentes em consequência da ineficácia dos antibióticos. Dessa forma, o consumo inadequado de antibióticos tem custos sociais e consequências graves para a saúde como a menor resposta aos tratamentos, o prolongamento das doenças, o crescimento do número de hospitalizações e o aumento da morbilidade e mortalidade. Para além disso, os antibióticos são necessários para outros tratamentos (usualmente considerados como garantidos nos países desenvolvidos), como as cirurgias e os tratamentos de quimioterapia

para o cancro, que poderão ficar em risco se deixarem de existir antibióticos eficazes (Livermore 2005; Ramalhinho et al. 2010; Grundmann et al. 2011; WHO 2011).

Têm sido apontados vários fatores que podem levar os médicos a prescreverem um número excessivo de antibióticos, salientando-se a incerteza no diagnóstico, a prescrição desnecessária ou inapropriada resultante da pressão exercida sobre os médicos por parte dos doentes e/ou seus familiares, e a existência de muitas consultas por dia, o que dificulta a precisão do diagnóstico e da terapêutica, levando a que o médico pratique uma «medicina defensiva» para se precaver das consequências legais de eventuais erros terapêuticos, tendendo a prescrever mais antibióticos. Por outro lado, existem níveis elevados de aderência incorreta à terapêutica por parte dos pacientes, em que os pacientes tomam doses mais baixas ou por durações mais curtas (três em vez de cinco dias) que o indicado, o que induz o aumento das resistências bacterianas aos antibióticos (Ramalhinho et al. 2010; WHO 2011).

Um outro fator muito importante que leva à utilização inadequada de antibióticos é a prática de automedicação, frequente nas comunidades onde há facilidade de aquisição destes medicamentos sem prescrição médica, sendo que dois terços dos antibióticos que são comercializados a nível mundial são obtidos sem prescrição e que, mesmo nos países europeus em que não é permitido adquirir antibióticos sem prescrição médica como Portugal, os pacientes usam frequentemente antibióticos sem prescrição (ex: usando uma prescrição de outra pessoa). Vários fatores podem determinar a prática de automedicação entre a população, entre os quais características culturais, atitudes, crenças e conhecimentos sobre os antibióticos, o que pode ser constatado quando se observa que uma grande parte da população desconhece que os antibióticos apenas atuam nas infeções bacterianas, não sendo eficazes no tratamento de infeções virais, consumindo assim antibióticos que têm em casa ou que adquirem na farmácia para tratar infeções virais comuns como a gripe (Ramalhinho et al. 2010; WHO 2011).

## **2.2. Resistência microbiana**

Desde a introdução da utilização dos antibióticos que o nível de resistência microbiana entre as bactérias tem crescido progressivamente, tendo acelerado acentuadamente nos últimos 15 anos. A maioria das bactérias na natureza não é



patogénica, sendo que um grande número delas vive de forma simbiótica no organismo humano. Uma população limitada de bactérias que se tornou patogénica é ainda sensível aos antibióticos de primeira geração, tendo sido a pressão exercida pelos antibióticos que levou à emergência e disseminação de genes de resistência entre as bactérias (Kapil 2005; Hawkey 2008).

Apesar da disponibilidade de um grande número de antibióticos, a capacidade de as bactérias se tornarem resistentes aos agentes antibacterianos é enorme, o que é mais evidente nos ambientes hospitalares em que o uso de antibióticos é maior. Para além disso, existe um uso excessivo de antibióticos em diversas áreas, o que se deve à falta de uma política integrada de utilização de antibióticos, ao desrespeito das práticas de controlo de infeções hospitalares, à falta de formação sobre este tema e à disponibilidade de antibióticos sem prescrição médica, um problema com maior incidência nos países em desenvolvimento. Por sua vez, a utilização inadequada de antibióticos recém-introduzidos no mercado tem sido um fator importante para a emergência de bactérias multirresistentes. É ainda de referir o facto de que, atualmente, como vivemos numa economia global, existe um grande movimento de pessoas, animais e produtos alimentares ao nível planetário, o que leva frequentemente a uma propagação mais rápida das bactérias resistentes aos antibióticos, particularmente das multirresistentes (Hart et al. 1998; Kapil 2005; Okeke et al. 2005; Hawkey 2008).

### **2.2.1 Mecanismos de resistência aos antibióticos**

A utilização de antibióticos devia ter criado uma situação muito complicada para as populações bacterianas mas a sua flexibilidade genética permitiu que as bactérias sobrevivessem e se multiplicassem sob a pressão dos antibióticos (Kapil 2005).

As bactérias podem resistir aos antibióticos como resultado de mutações cromossómicas espontâneas ou pela troca de material genético contendo genes de resistência entre si, através dos processos de transformação, transdução e conjugação por plasmídeos. O processo de transferência por transformação corresponde à captação de DNA livre de histonas, o processo de transdução consiste na transferência mediada por bacteriófagos, e o processo de conjugação corresponde à transferência de DNA cromossómico ou extracromossómico através de contactos diretos célula-célula, sendo o

mais importante mecanismo de transferência responsável pela aquisição e disseminação da resistência aos antibióticos (**Figura 8**) (Barbosa et al. 2000; Kapil 2005).

Apesar das mutações cromossômicas espontâneas e da transferência horizontal de genes de resistência serem ambas responsáveis pela aquisição de resistência, é a resistência mediada por transferências de genes entre bactérias que constitui a maior ameaça, uma vez que pode atingir dimensões muito maiores devido à sua disseminação rápida e generalizada. Esta resistência pode ser transmitida por plasmídeos R (resistência), que transportam inúmeros genes codificando resistência a múltiplos antibióticos (Kapil 2005). É de salientar que, para além dos plasmídeos, os genes de resistência podem estar localizados em discretos elementos de DNA móveis chamados transposões, que são responsáveis pelo transporte de múltiplos genes de resistência e pela sua captação pelas células hospedeiras através de um constituinte estrutural opcional dos transposões, o integrão. O integrão é um elemento de DNA móvel com uma estrutura específica que consiste numa região central designada região variável flanqueada por dois segmentos laterais, sendo que os genes codificadores de traços de resistência podem ser inseridos nesta região. Posteriormente, os transposões que transportam os genes de resistência são capazes de se introduzir em plasmídeos conjugativos ou em cromossomas, possibilitando dessa forma a transmissão da resistência microbiana a outras bactérias (Rubens et al. 1979; Barbosa et al. 2000; Kapil 2005).

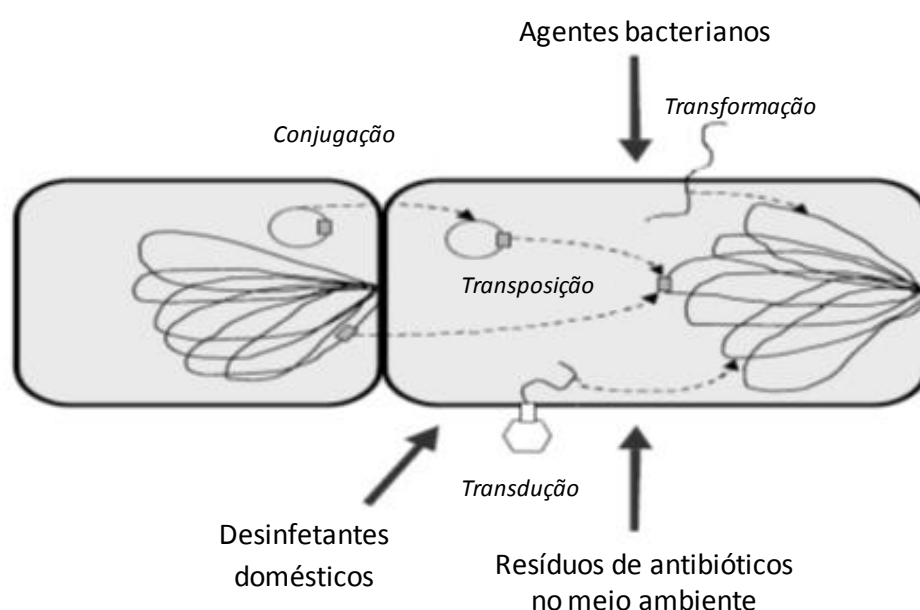


Figura 8 - Mecanismos de transferência de genes de resistência a antibióticos entre bactérias (adaptado de «Barbosa, 2000»).

Os inúmeros mecanismos que as bactérias usam para se protegerem da ação dos antibióticos podem ser classificados em quatro tipos principais: a modificação ou destruição enzimática do antibiótico, a redução da permeabilidade celular ao antibiótico, as alterações nas moléculas alvo dos antibióticos, e a existência de bombas de efluxo dos antibióticos das células bacterianas (**Figura 9**) (Hawkey 1998; Kapil 2005).

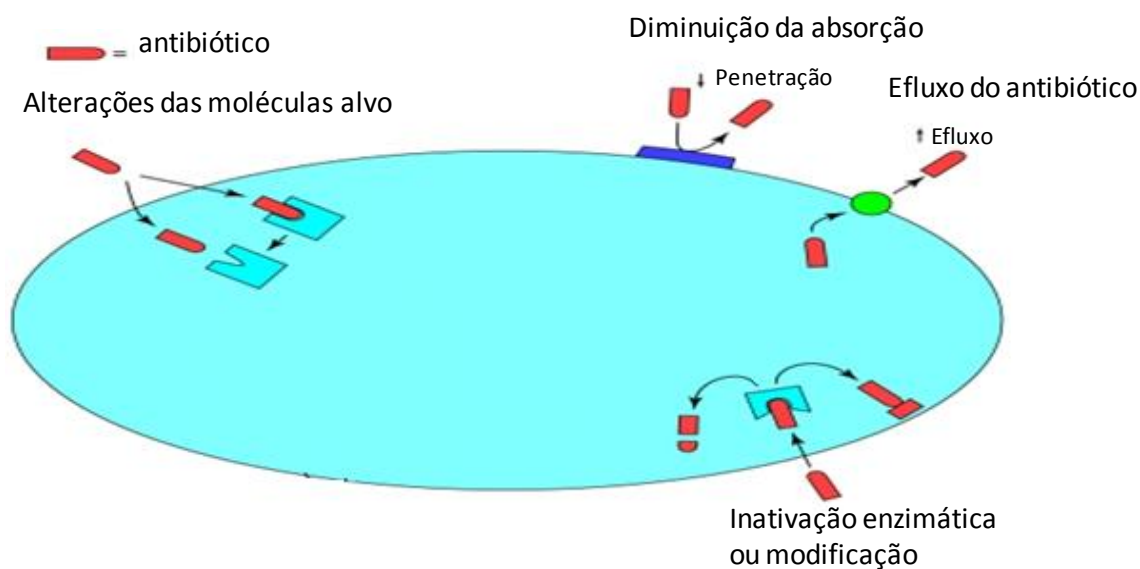


Figura 9 - Principais mecanismos de resistência aos antibióticos (adaptado de «Hawkey, 1998»).

A modificação ou destruição enzimática dos antibióticos é o mais comum e o mais conhecido mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, impedindo que o antibiótico atinja o seu alvo. O exemplo mais conhecido deste mecanismo é a produção de enzimas  $\beta$ -lactamases, que clivam o anel  $\beta$ -lactâmico de quatro membros, deixando o antibiótico  $\beta$ -lactâmico inativo, pelo que este não se consegue ligar de modo eficaz às PBP, fazendo com que a síntese da parede celular não seja interrompida. As enzimas  $\beta$ -lactamases podem ser inibidas em vários graus por inibidores de  $\beta$ -lactamases, como o ácido clavulânico, o que constitui uma vantagem terapêutica, pois atualmente usam-se combinações entre antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e inibidores de  $\beta$ -lactamases (ex: amoxicilina e ácido clavulânico) para tratar infeções causadas por bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases (Livermore 1995; Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

Outra classe importante de antibióticos cuja ação é comprometida por este tipo de mecanismo é a classe dos aminoglicosídeos, sendo que estes antibióticos são modificados por enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos produzidas por bactérias Gram-positivas

e Gram-negativas. Estas enzimas catalisam várias reações de modificação dos aminoglicosídeos como a fosforilação de grupos hidroxilo, a adenililação de grupos hidroxilo e a acetilação de grupos amino, que levam a que a afinidade da ligação destes antibióticos à subunidade ribossomal 30S diminua consideravelmente, fazendo com que a síntese proteica possa decorrer normalmente (Livermore 1995; Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

Algumas bactérias resistentes aos antibióticos protegem o alvo da ação dos antibióticos através da redução da sua permeabilidade aos antibióticos, impedindo assim que o antibiótico entre para o interior da célula. Este mecanismo de resistência verifica-se em bactérias Gram-negativas em relação aos agentes  $\beta$ -lactâmicos (ex: *Pseudomonas aeruginosa* em relação ao imipenem), através da diminuição do número e de alterações das proteínas da membrana exterior com cavidades preenchidas por água designadas porinas, pelas quais estes antibióticos entram nas células. Este mecanismo está também associado a resistência, apesar de em baixos níveis, às fluoroquinolonas e aos aminoglicosídeos (Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

O aumento do efluxo do antibiótico nas células bacterianas através de bombas transportadoras dependentes de energia é um mecanismo bem reconhecido de resistência às tetraciclinas e depende de inúmeros genes relacionados, como o tet(A), que se distribuíram pela família *Enterobacteriaceae*. Este mecanismo é um dos mais comuns na resistência às fluoroquinolonas, nomeadamente em estafilococos, consistindo na existência de bombas de efluxo que medeiam o transporte do antibiótico para o exterior da célula logo após ter entrado, mantendo assim a concentração intracelular de fluoroquinolonas suficientemente baixa, o que permite que o processamento do DNA não seja demasiado afetado. Este mecanismo é um dos mecanismos de resistência menos comuns em contexto clínico (Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

As alterações nas moléculas alvo dos antibióticos constituem um dos mais importantes mecanismos de resistência aos agentes antibacterianos clinicamente usados e consistem em alterações estruturais da molécula alvo do antibiótico, o que faz com que o antibiótico seja incapaz de inibir a atividade da molécula alvo. O género enterococos é intrinsecamente resistente às cefalosporinas devido ao facto de as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular (produção do polímero peptidoglicano), conhecidas por proteínas de ligação à penicilina, terem uma baixa afinidade para estes antibióticos e, desse

modo, não serem inibidas. Outro exemplo bem conhecido deste mecanismo é a produção de uma forma alternativa da proteína de ligação à penicilina (PBP2a) por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA - «methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*»). Esta proteína é codificada pelo gene *mecA* e, devido ao facto de a PBP2a não ser inibida pelos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, a célula continua a sintetizar peptidoglicano, pelo que a parede celular continua intacta (Michel et al. 1997; Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

O mecanismo de alteração das moléculas alvo dos antibióticos é o principal mecanismo de resistência às fluoroquinolonas, envolvendo alterações mutacionais das girases do DNA, um dos alvos da atividade das fluoroquinolonas. Desse modo, quando ocorre um número substancial de alterações nas girases do DNA, estas enzimas perdem a capacidade para se ligarem às fluoroquinolonas, pelo que a replicação do DNA continua normalmente (Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

Existem também enterococos resistentes à vancomicina cujo mecanismo de resistência se baseia na produção de precursores da síntese da parede celular alterados que não se ligam com suficiente afinidade à vancomicina, pelo que o efeito inibitório deste antibiótico na síntese do peptidoglicano não ocorre, havendo uma progressão normal da síntese de peptidoglicano. O aparecimento em 1987 de enterococos resistentes à vancomicina despoletou muito interesse, uma vez que os genes *van A* envolvidos nesta resistência podem ser transferidos para *Staphylococcus aureus*, levando ao aparecimento de MRSA resistentes à vancomicina, o que constitui um problema grave de saúde pública, uma vez que a vancomicina é o único antibiótico disponível para tratar as infeções causadas por bactérias Gram-positivas resistentes a todos os agentes  $\beta$ -lactâmicos disponíveis (Leclercq et al. 1997; Hawkey 1998; Kapil 2005; Forbes et al. 2007).

### **2.2.2 Evolução da resistência microbiana a nível mundial**

A terapia antibacteriana apenas emergiu como uma realidade concreta nos últimos 70 anos, tendo-se tornado um dos pilares da medicina moderna, uma vez que permitiu eliminar o flagelo da morte prematura devido a infeções bacterianas no mundo desenvolvido, o que pode estar em risco devido ao aumento da resistência aos antibióticos. No entanto, verificou-se o desenvolvimento de resistência aos antibióticos em muitas espécies bacterianas desde o início do seu uso, sendo que a primeira descrição do uso

clínico da penicilina foi contemporânea de um relato de uma enzima  $\beta$ -lactamase (penicilinase), que destrói a benzilpenicilina, conferindo resistência à penicilina. Posteriormente, nos anos 1950, houve uma acumulação da resistência às penicilinas, tetraciclinas e macrólidos, levando ao aparecimento de estirpes de *Staphylococcus aureus* responsáveis por infecções nosocomiais difíceis de controlar (Medeiros 1997; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Por outro lado, a vancomicina tem sido usada há aproximadamente 50 anos e ainda não se observou um número significativo de amostras de *Staphylococcus aureus* com um nível de resistência à vancomicina elevado. Deste modo, a emergência de resistência microbiana está associada com o uso de antibióticos, apesar da correlação precisa ser muito variável (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Considerando a evolução da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram-positivas, verifica-se que a espécie *Staphylococcus aureus* e o género *Enterococcus* são as bactérias Gram-positivas que apresentam mais problemas de resistência aos antibióticos a nível global. Relativamente à espécie *Staphylococcus aureus*, é de referir que as primeiras estirpes produtoras de penicilinas e que também eram resistentes aos outros antibióticos usualmente disponíveis causaram problemas clínicos consideráveis nos anos 1950, que levaram à introdução da meticilina e de penicilinas semissintéticas relacionadas como a cloxacilina e a flucloxacilina, resultando numa redução acentuada dessas estirpes (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). No entanto, pouco tempo depois da introdução da meticilina em 1960, foram isoladas amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina num hospital no Sul de Inglaterra, o que marcou o aparecimento das estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Nos anos 1980 houve um novo aumento da frequência de MRSA, os quais eram também resistentes à gentamicina, observado nos Estados Unidos, na Irlanda e no Reino Unido (Duckworth et al. 1988; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). Posteriormente, surgiram vários clones de MRSA bem caracterizados associados a hospitais, tendo-se verificado que no Reino Unido os clones EMRSA-15 e EMRSA-16 eram as estirpes dominantes de MRSA nas infeções associadas aos cuidados de saúde (Gould 2008; Hawkey 2008).

Atualmente, a informação de prevalência de MRSA em muitos países revela uma grande variação na prevalência de MRSA como proporção das amostras isoladas de *Staphylococcus aureus*, variando de <1% em países como a Holanda até níveis de 25% a

50% em grande parte da América, na Austrália e em alguns países do Sul da Europa (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

É de salientar que a origem e emergência dos MRSA deveu-se a vários eventos genéticos em que um grande fragmento de DNA móvel designado cromossoma cassete dos estafilococos (SCCmec), foi transferido de um estafilococo coagulase-negativo para o genoma de um *Staphylococcus aureus*, onde se inseriu perto da origem de replicação (oriF) (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

O grande aumento na frequência de ocorrência de infeções causadas por MRSA levou a um aumento significativo do uso de vancomicina, sendo que, surpreendentemente, até 1997 não se registou qualquer resistência a este antibiótico (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). As primeiras estirpes resistentes a este antibiótico descobertas, VISA («Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*») e VRSA («Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*»), têm sido atualmente descritas a nível mundial, embora sejam raras (Forbes et al. 2007; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Normalmente pensa-se nos MRSA como estando associados aos meios hospitalares, pelo que a emergência de estirpes de MRSA associadas à comunidade («community associated strains – CA-MRSA»), iniciada no final dos anos 1990, constitui um grande desafio para o tratamento eficaz das infeções por *Staphylococcus aureus*. As primeiras estirpes de CA-MRSA foram inicialmente observadas na América do Norte, sendo que atualmente os níveis de MRSA subiram para 70% de todas as infeções de *Staphylococcus aureus* adquiridas na comunidade, o que constitui um importante problema de saúde pública. É de referir que a resistência destas estirpes aos macrólidos e a outros agentes é comum, o que pode levantar problemas significativos para o tratamento empírico futuro de infeções por *Staphylococcus aureus* sérias na comunidade (Forbes et al. 2007; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Relativamente às bactérias do género *Enterococcus*, verifica-se que estas constituem parte da flora intestinal normal e que apresentam normalmente uma baixa virulência, apesar de poderem causar infeções em pacientes imunodeprimidos e com lesões sérias, particularmente se lhes forem administrados antibióticos seletivos. O aparecimento de *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina em 1986 no Reino Unido antecedeu o aparecimento nos Estados Unidos de enterococos altamente resistentes e causadores de infeções difíceis de tratar (Uttley et al. 1989; Gould 2008; Hawkey 2008). A resistência

destes organismos à vancomicina é mediada por dois grupos principais de genes, *van A* e *van B*, sendo que, apesar de os enterococos resistentes à vancomicina («VRE – Vancomycin-resistant enterococci») contendo genes *van B* poderem ser localmente dominantes, são os genes *van A* que têm causado os maiores problemas a nível global (Hawkey 2008).

É de salientar que dados de sistemas de vigilância de resistência microbiana indicam que, durante os anos 1990, a resistência à vancomicina entre amostras de *Enterococcus faecium* isoladas do sangue aumentou rapidamente de 26,2% em 1995 para 48,8% em 1996. Atualmente, verifica-se nos Estados Unidos o aparecimento de surtos causados por vários clones, em que existe um grande número de portadores assintomáticos e de pacientes infetados provenientes da comunidade admitidos nos hospitais, pelo que um controlo de infeções eficaz é bastante difícil (Sahm et al. 1999; Hawkey 2008).

Considerando a evolução da resistência aos antibióticos nas bactérias Gram-negativas, verifica-se que o mais importante mecanismo de resistência aos antibióticos nestes organismos é a produção de  $\beta$ -lactamases. Relativamente à família das enterobacteriáceas, é de referir que, após a introdução da ampicilina nos anos 1960, a resistência aos agentes  $\beta$ -lactâmicos disponíveis tornou-se um importante problema clínico. Isto deveu-se à transferência por plasmídeos de genes de resistência codificando  $\beta$ -lactamases de serina TEM e SHV (Sahm et al. 1999; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

A introdução no início dos anos oitenta de cefalosporinas de largo espectro como a cefotaxima e a ceftazidima disponibilizou uma terapia eficaz para os pacientes com infeções causadas por enterobacteriáceas. No entanto, muito rapidamente, foram reportados genes SHV e TEM mutados, que se disseminaram principalmente entre o género *Klebsiella* spp. e a espécie *Escherichia coli*, o que marcou a emergência das estirpes produtoras de  $\beta$ -lactamases de largo espectro («ESBL – Extended spectrum  $\beta$ -lactamases»), que são capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira geração e monobactams (Jacoby et al. 1991; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Posteriormente, o movimento de um gene de uma  $\beta$ -lactamase de largo espectro de um membro raro da família das enterobacteriáceas, *Kluyvera* spp., em plasmídeos com uma ampla gama de possíveis hospedeiros, que se disseminou entre a espécie *Escherichia coli* e os géneros *Klebsiella* e *Enterobacter* spp., veio a causar problemas mais graves. Esta família de  $\beta$ -lactamases é designada como enzimas CTX-M («cefotaximases»), tendo-se



disseminado por todos os continentes. É também de referir que alguns genótipos particulares emergiram com uma distribuição geográfica específica, sendo que as enzimas mais bem-sucedidas são a CTX-M-15 e a CTX-M-14 (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Na Europa, verificaram-se na última década (2000-2010) alterações substanciais nos tipos de ESBL com maior prevalência, com as estirpes produtoras de CTX-M a tornarem-se dominantes, particularmente as de CTX-M-15, dominantes no Reino Unido e na França, e as de CTX-M-14, frequentes em Espanha (Figura 10) (Livermore et al. 2007; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

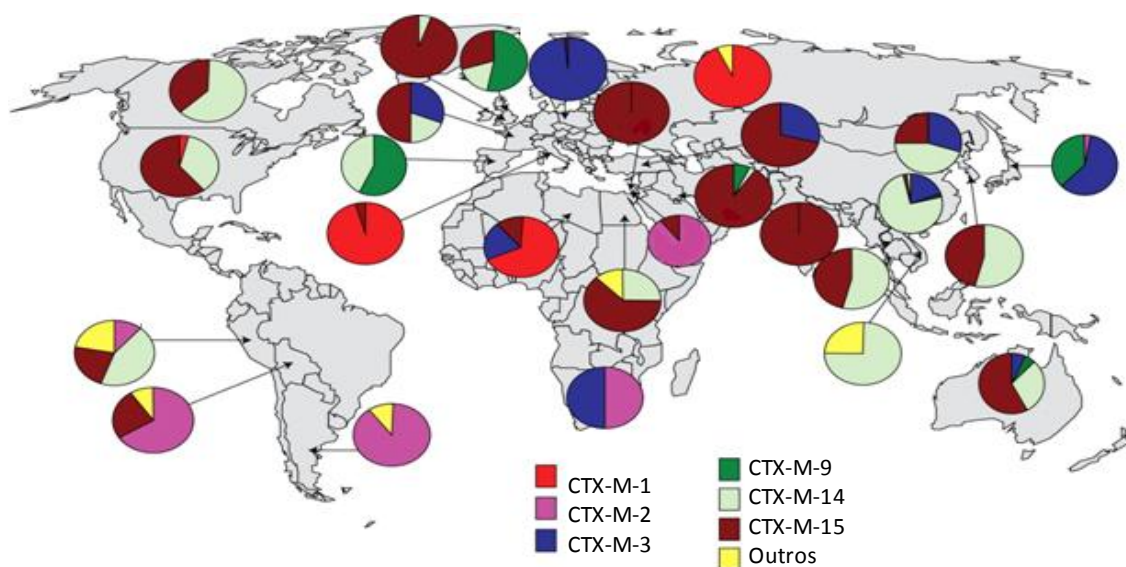


Figura 10 - Distribuição global dos diferentes genótipos de ESBLs CTX-M (adaptado de «Hawkey, 2009»).

As estirpes bacterianas produtoras de ESBL apresentam níveis elevados de resistência às fluoroquinolonas, o que faz com que seja muito difícil tratar as infeções causadas por estas bactérias, sendo que a presença de resistência múltipla a todos os antibióticos orais disponíveis está a começar a constituir um grave problema no tratamento de infeções causadas por bactérias produtores de ESBL (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

É de salientar que as bactérias enterobacteriáceas multirresistentes, que são resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis, são tratadas com carbapenemos, pelo que o aumento do uso destes antibióticos pode levar ao aumento da disseminação da resistência aos mesmos, a qual é mediada pela transferência de enzimas carbapenemases (que destroem os carbapenemos), particularmente das famílias IMP («Imipenemases») e VIM

(«Verona integron-encoded metallo- $\beta$  lactamases»), através de plasmídeos (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). A disseminação das carbapenemases KPC-2 («*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases») entre as espécies *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* e os géneros *Salmonella* spp. e *Enterobacter* spp. nos Estados Unidos e a recente descoberta de casos de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC-2 e KPC-3 em Israel sugerem que a resistência aos carbapenemos está em contínua disseminação por todo o mundo (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Existem ainda outros organismos Gram-negativos associados a problemas consideráveis de resistência aos antibióticos, tais como os pertencentes aos géneros *Pseudomonas* (principalmente a *Pseudomonas aeruginosa*) e *Acinetobacter* (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria ambiental altamente disseminada que causa problemas significativos em pacientes imunodeprimidos e em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos hospitalares, onde existem reservatórios destas bactérias, as quais desenvolveram resistência à maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e às fluoroquinolonas, o que diminuiu imenso o número de antibióticos disponíveis para tratar as infeções causadas por estas bactérias (Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009). Desse modo, os carbapenemos têm vindo a ser crescentemente usados para tratar as infeções por *Pseudomonas*, o que fez com que a resistência destas bactérias mediada pelas carbapenemases dos tipos VIM e IMP se tivesse disseminado por todo o mundo. É de referir que, mesmo num país considerado como tendo baixos níveis de resistência aos antibióticos como o Canadá, verificou-se num estudo conduzido na região da Calgária que, entre 2002 e 2006, 14% das estirpes isoladas de *Pseudomonas aeruginosa* eram resistentes ao antibiótico imipenem (carbapenemo), devido à presença de carbapenemases das famílias VIM e IMP (Pitout et al. 2007; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Os organismos do género *Acinetobacter* spp., particularmente os da espécie *Acinetobacter baumannii*, são responsáveis por infeções em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos, onde a sua resistência à secagem causa problemas consideráveis na sua eliminação dos reservatórios ambientais. Estas bactérias produzem uma grande variedade de  $\beta$ -lactamases e apresentam um largo espectro de mecanismos intrínsecos de resistência, pelo que algumas estirpes são resistentes a todos os antibióticos conhecidos exceto à colistina. Deste modo, apesar do número de pacientes infetados por

estas bactérias ser relativamente reduzido, existe uma grande necessidade de novos antibióticos que sejam ativos contra estas estirpes multirresistentes (Gould 2008; Hawkey 2008; Hawkey et al. 2009).

Considerando as respostas que devem ser tomadas para reduzir a resistência microbiana, é de referir que a primeira medida a ser tomada para minimizar este problema deve ser a redução da pressão seletiva gerada pelo uso de antibióticos, existindo inúmeros estudos que demonstram uma correlação entre o aumento do uso de determinadas classes de antibióticos ao longo do tempo com a resistência a esses agentes e com a co-resistência a outros agentes usados no tratamento das infeções causadas pelos mesmos microrganismos (Bronzwaer et al. 2002; Hawkey 2008). No entanto, outros estudos indicam que uma descida no uso de determinadas classes de antibióticos não determina uma redução na resistência a esses mesmos antibióticos, o que indica que não existe uma relação totalmente linear entre estes dois fatores, havendo outros fatores que têm influência na resistência microbiana que também podem ser moldados, como o controlo de infeções hospitalares, que pode ser melhorado no sentido de uma maior eficácia (Bisson et al. 2002; Hawkey 2008).

Para além disso, para um melhor controlo da resistência bacteriana aos antibióticos, é importante existirem mecanismos de vigilância que forneçam informação precisa e compreensível, sendo que, a nível europeu, foram já desenvolvidos mecanismos de vigilância como o EARSS e o ESAC, que fornecem dados que revelam uma grande correlação entre os níveis de utilização de antibióticos e os níveis de resistência bacteriana aos antibióticos nos diferentes países e também alterações rápidas nos perfis de resistência. De forma semelhante, verifica-se que os países do Norte da Europa, que apresentam um menor consumo de antibióticos, são também os países onde o nível de resistência é menor, verificando-se o oposto nos países do Sul da Europa (Bronzwaer et al. 2002; Hawkey 2008).

### **2.2.3 Evolução da resistência microbiana em Portugal**

Considerando a evolução da resistência microbiana em Portugal, verifica-se que, à semelhança do que acontece a nível mundial, as bactérias patogénicas resistentes aos antibióticos mais prevalentes em Portugal são: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes

à penicilina, enterobacteriáceas produtoras de  $\beta$ -lactamases de largo espectro ou de carbapenemases, e *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenemos (DGS 2009).

Se considerarmos o nível de resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* à meticilina, verifica-se que, segundo dados do ECDC («European Centre for Disease Prevention and Control»), este aumentou entre os anos de 2003 e 2010, de 45% para 53% do total de amostras destas bactérias isoladas nos hospitais portugueses, sendo usado frequentemente como um indicador da qualidade dos programas de controlo de infeções hospitalares, uma vez que a sua disseminação se deve parcialmente a deficiências nas práticas de controlo de infeções como o isolamento de doentes infetados (**Figura 11**). É de referir ainda que, segundo dados de 2010, existe apenas um caso registado em Portugal de infeção por VISA e que não existe nenhum caso registado em Portugal de infeção por VRSA (Mendes 2010; ECDC 2011; OPSS 2011).

Considerando o nível de resistência à vancomicina das bactérias do género *Enterococcus*, observa-se que, segundo dados do ECDC, este diminuiu para aproximadamente metade (de cerca de 50% das amostras isoladas para cerca de 25% das amostras isoladas) no período compreendido entre 2003 e 2010 (**Figura 11**) (ECDC 2011).

Relativamente à taxa de resistência à penicilina da espécie *Streptococcus pneumoniae*, verifica-se que, segundo dados do ECDC, esta era muito reduzida (<1% do total de amostras desta bactéria isoladas dos hospitais portugueses) até 2008, tendo ocorrido um aumento pronunciado do nível de resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* à penicilina entre os anos de 2008 e 2009, atingindo os 18% do total de amostras isoladas, diminuindo um pouco em 2010, para os 15% (**Figura 11**) (ECDC 2011).

As bactérias enterobacteriáceas produtoras de  $\beta$ -lactamases mais resistentes e mais frequentes em Portugal são das espécies *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Relativamente à espécie *Escherichia coli*, ocorreu, segundo dados do ECDC, um aumento da resistência a quase todas as classes de antibióticos habitualmente utilizadas no período de 2003 a 2010, com destaque para as penicilinas (de 53% para 56% do total de amostras isoladas), para as cefalosporinas de 3ª geração (de 7% para 10%) e para os aminoglicosídeos (de 9% para 12%). Em relação à espécie *Klebsiella pneumoniae*, observa-se que, segundo dados do ECDC, ocorreu, no período entre 2005 e 2010, um grande aumento da resistência desta bactéria a antibióticos habitualmente usados como os

aminoglicosídeos (de <1% para 27% do total de amostras isoladas) e as fluoroquinolonas (de <1% para 31% do total de amostras isoladas) (**Figura 11**) (ECDC 2011).

Considerando a taxa de resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa*, verifica-se que, segundo dados do ECDC, ocorreu, no período de 2006 a 2010, uma diminuição da taxa de resistência em todas as classes de antibióticos habitualmente usadas à exceção das penicilinas (aumento de 15% para 18%), sendo que as classes onde essa redução foi mais acentuada foram a classe das cefalosporinas de 3ª geração (de 19% para 12%) e a classe dos carbapenemos (de 21% para 16%) (**Figura 11**) (ECDC 2011).

Agente patogénico por classe antimicrobiana	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<i>Streptococcus pneumoniae</i>								
Penicilina R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	18	15
Penicilina RI	20	27	17	17	16	18	18	15
Macrólidos RI	-	20	19	21	23	22	22	22
<i>Staphylococcus aureus</i>								
Oxacilina/Metacilina R	45	46	47	48	48	53	49	53
<i>Escherichia coli</i>								
Aminopenicilinas R	53	58	58	59	59	58	58	56
Aminoglicosídeos R	9	13	12	12	12	14	11	12
Fluoroquinolonas R	26	27	29	28	30	29	28	27
Cefalosporinas R 3ª. geração	7	8	12	10	10	10	9	10
Carbapenemos R	-	-	-	-	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>								
Aminopenicilinas RI	4	5	<1	2	4	4	7	17
HL Gentamicina R	34	29	38	41	41	43	34	39
Vancomicina R	3	6	5	5	4	4	4	2
<i>Enterococcus faecium</i>								
Aminopenicilinas RI	88	83	92	76	93	86	91	91
HL Gentamicina R	55	66	68	53	49	28	49	53
Vancomicina R	47	42	34	26	29	24	23	23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>								
Aminoglicosídeos R	-	-	<1	13	11	19	20	27
Fluoroquinolonas R	-	-	<1	20	18	22	28	31
Cefalosporinas R 3ª. geração	-	-	-	21	17	26	28	28
Carbapenemos R	-	-	-	-	<1	<1	<1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
Piperacilina R	-	-	-	15	14	17	17	18
Ceftazidima R	-	-	-	19	16	16	13	12
Carbapenemos R	-	-	-	21	15	18	16	16
Aminoglicosídeos R	-	-	-	17	16	11	12	14
Fluoroquinolonas R	-	-	-	21	19	23	21	20

Figura 11 – Proporções (em %) de amostras isoladas das bactérias mais frequentes não-suscetíveis às diferentes classes de antibióticos em Portugal (RI – Resistentes Intermédios; R – Resistentes) (adaptado de «European Centre for Disease Prevention and Control, 2011»).

Em relação ao nível de resistência na espécie *Acinetobacter baumannii*, não estão disponíveis dados do ECDC, embora existam dados da Direção Geral de Saúde relativos às

unidades de cuidados intensivos dos hospitais portugueses no período de 2004 a 2009, que revelam que o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* aos antibióticos aumentou, atingindo níveis muito elevados de resistência às fluoroquinolonas (89,2%) e aos carbapenemos (90,0%) (**Figura 12**) (OPSS 2011).

Resistência	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Meticilina	62,7%						
Glicopéptidos		4,8%	16,7%				
Cefalosporinas de 3ª geração					32%	31,5%	
Quinolonas				26,8%	28,9%	20%	89,2%
Carbapenemos						43,2%	90,0%

Figura 12 - Taxas de resistência aos antibióticos das bactérias epidemiologicamente mais significativas nas UCI (Unidades de Cuidados Intensivos) de adultos em 2009 (retirado de «Observatório Português dos Sistemas de Saúde (OPSS), 2011»).

A realização de estudos que determinem os perfis de resistência microbiana a nível local e nacional é muito importante, pois permite a obtenção de informação que pode servir de base à implementação de medidas que levem à redução do consumo de antibióticos e, consequentemente, a um maior controlo da resistência bacteriana aos antibióticos.

### **3. Objetivos**

Este estudo insere-se num projeto de investigação financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), designado de «Intervenção educativa para melhorar o uso de antibióticos nos profissionais de saúde portugueses: ensaio controlado aleatório por *clusters*», que apresenta a referência PTDC/SAL-ESA/105530/2008, sendo responsável pelo projeto a Professora Doutora Maria Teresa Herdeiro. O estudo aqui apresentado possui um objetivo geral e dois objetivos específicos.

#### **3.1. Objetivo geral**

- Conhecer os perfis e a evolução das resistências bacterianas aos antibióticos no HIP, Aveiro durante um período de dez anos (2001-2010).

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Proporcionar informação que possa servir de base a intervenções educativas para melhorar o uso de antibióticos junto dos profissionais de saúde e da população do distrito de Aveiro e a outras medidas adotadas pelas autoridades de saúde com vista a reduzir o uso inadequado de antibióticos.

- Analisar factores que possam estar relacionados com os perfis de resistência microbiana no HIP no período 2001-2010.

## 4. Metodologia

É de referir que os dados das resistências microbianas aos antibióticos a nível hospitalar em Portugal são enviados anualmente pelos hospitais que aceitam participar na rede nacional de vigilância da resistência aos antibióticos para o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), instituição responsável pela coordenação deste sistema, que subsequentemente reúne e envia esta informação para o sistema europeu EARSS. É de salientar que nem todos os hospitais portugueses participam na rede nacional de vigilância da resistência aos antibióticos, sendo garantido aos que participam a confidencialidade dos dados enviados. Por este motivo, o INSA, quando contactado, não disponibilizou estes dados por hospital, pelo que os dados das resistências bacterianas aos antibióticos do HIP foram obtidos através do contacto individualizado com o responsável do Serviço de Patologia Clínica deste hospital, Dr. Elmano Ramalheira, co-orientador deste trabalho.

### 4.1. Alcance do estudo e origem dos dados

Este estudo incidiu sobre os perfis de resistências microbianas de cinco espécies bacterianas Gram-positivas e de cinco espécies bacterianas Gram-negativas, escolhidas tendo em conta a elevada prevalência das infeções causadas por essas bactérias e/ou a elevada prevalência de resistências aos antibióticos nessas bactérias a nível local e global, durante o período compreendido entre o dia 1 de Janeiro de 2001 e o dia 31 de Dezembro de 2010. As espécies bacterianas Gram-positivas selecionadas foram o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis*, o *Enterococcus faecalis*, o *Enterococcus faecium*, e o *Streptococcus pneumoniae*, enquanto que as espécies bacterianas Gram-negativas selecionadas foram a *Pseudomonas aeruginosa*, a *Acinetobacter baumannii*, a *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Para a determinação dos perfis de resistência microbiana destas bactérias durante o período 2001-2010, analisou-se os registos dos testes de sensibilidade aos antibióticos de cada uma destas bactérias para cada um dos anos do período em estudo.

A determinação da suscetibilidade das bactérias aos antibióticos foi efetuada na rotina laboratorial, através de um método automático, inicialmente em equipamento Vitek 1 (até 2007) e posteriormente em equipamento Vitek 2 (de 2007 até 2010). É importante



salientar que os valores limite da concentração mínima inibitória (CMI) usados na determinação da suscetibilidade aos antibióticos, foram os recomendados pelas «guidelines» do CLSI («Clinical and Laboratory Standards Institute») dos Estados Unidos da América, tendo os resultados obtidos sido classificados em sensíveis, intermédios e resistentes, sendo as bactérias com perfis de resistência intermédios consideradas resistentes para efeitos de cálculo da prevalência da resistência microbiana (NCCLS 2002b; CLSI 2006; CLSI 2007; CLSI 2009a; CLSI 2011).

## **4.2. Compilação dos dados**

Os dados foram originalmente recolhidos e separados, após o término de cada ano do período em estudo, por ano de isolamento. É ainda de referir que os dados não foram classificados de acordo com a origem comunitária ou hospitalar das espécies bacterianas, dado que foi impossível determinar os locais de aquisição das infeções, nem pelo produto biológico de onde foram isoladas as bactérias (ex: hemoculturas, uroculturas, secreções brônquicas), dado que os dados não foram originalmente separados por produto biológico.

Posteriormente, foram reunidos os dados das resistências microbianas de cada espécie em estudo nos diferentes anos, o que foi efetuado mediante a utilização do programa Microsoft Office Excel, através do qual foi elaborada uma tabela para cada espécie (apresentadas em anexo) contendo a prevalência da resistência microbiana a diferentes antibióticos ao longo dos dez anos do período em estudo (2001-2010).

## **4.3. Exclusão dos isolados duplicados**

O grande número de isolados duplicados (isolados consecutivos com a mesma identificação e antibiograma) e a sua influência nos níveis de resistência determinados foram demonstrados em inúmeros estudos, particularmente em ambiente hospitalar. Com efeito, quando os isolados duplicados são incluídos nos estudos, os níveis de resistência tendem a ser mais elevados, particularmente para as espécies que apresentam mais frequentemente resistência aos antibióticos (ex: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), uma vez que as estirpes resistentes apresentam uma maior probabilidade de não serem eliminadas pela terapia antibiótica, pelo que poderão ser isoladas inúmeras

vezes (Cornaglia et al. 2004).

Desse modo, foram desenvolvidos vários sistemas para identificação dos isolados duplicados, os quais se baseiam na ordem do isolamento da bactéria, em que são excluídos todos os isolados da mesma bactéria provenientes do mesmo paciente durante um período de tempo definido após o primeiro isolamento da bactéria; nas características da estirpe (principalmente no seu perfil no antibiograma); ou em outros princípios mais complexos. É importante salientar que não existe nenhum sistema que seja consensualmente aceite como o mais adequado para eliminar duplicados, e que cada sistema pode ter diferentes aplicações na análise dos dados e/ou disponibilizar perspectivas complementares dos dados (Cornaglia et al. 2004). Relativamente ao sistema baseado na ordem de isolamento da bactéria, é de referir que não existe nenhum consenso claro acerca de qual o período de tempo limite a partir do qual um isolado não deve ser considerado um duplicado (Shannon et al. 2002). No que respeita ao sistema baseado no perfil de resistências apresentado pelas bactérias no antibiograma, é de salientar que duas estirpes isoladas do mesmo paciente são consideradas distintas se os seus perfis de resistência aos antibióticos apresentarem pelo menos uma grande diferença (critério major) entre si (ex: suscetível → resistente; resistente → suscetível). Por sua vez, diferenças nos perfis de resistência do tipo intermédio → resistente ou resistente → intermédio poderão apenas manifestar a expressão fenotípica variável de um determinado mecanismo de resistência ou até um problema metodológico, sendo consideradas diferenças menores (critério minor). Existem ainda diferenças do tipo suscetível → intermédio ou intermédio → suscetível, as quais são consideradas diferenças menores (critério minor), apesar de poderem refletir diferenças reais na resistência aos antibióticos entre duas estirpes (Cornaglia et al. 2004).

Os dados correspondentes aos perfis de resistência microbiana das espécies isoladas no laboratório do Serviço de Microbiologia do HIP durante o período em estudo (2001-2010) foram obtidos com exclusão dos duplicados, seguindo os critérios configurados no equipamento automático de identificação e antibiograma Vitek 1 durante o período 2001-2007, que excluía amostras diferentes de doentes com o mesmo nº de processo com estirpes isoladas com a mesma identificação e TSA (teste de suscetibilidade aos antibióticos), nos últimos sete dias. Posteriormente, em 2007, o equipamento automático de identificação e antibiograma Vitek 1 foi substituído pelo equipamento automático Vitek 2, que apresenta configurados os critérios de exclusão de duplicados recomendados pelo

CDC («Centers for Disease Control and Prevention») e pela CLSI, que excluem amostras diferentes de doentes com o mesmo nº de processo com estirpes isoladas com a mesma identificação e TSA e que apresentem um critério major e dois minor, nos últimos 365 dias. Estes critérios de exclusão de duplicados configurados no equipamento Vitek 2 e propostos pelo CDC e CLSI mantiveram-se até ao ano de 2010, último ano do período em estudo (NCCLS 2002a; CLSI 2009b).

#### 4.4. Seleção dos antibióticos a analisar no estudo

Os antibióticos considerados no estudo dos perfis de resistência aos antibióticos no HIP no período 2001-2010 foram seleccionados a partir do conjunto de antibióticos testados no hospital para cada espécie incluída no estudo, de acordo com determinados critérios: a existência de dados das resistências em quantidade que permita retirar conclusões estatisticamente válidas acerca da evolução das mesmas, o facto de o antibiótico ser o representante de uma dada classe terapêutica, a comercialização/utilização do antibiótico em Portugal e a utilização significativa do antibiótico na prática clínica e/ou em diversas infeções diferentes causadas pela bactéria em estudo.

Os antibióticos incluídos no estudo das resistências de cada espécie Gram-positiva e Gram-negativa a esses antibióticos (Denominação Comum Internacional – DCI) estão descritos na **Tabela 1** e na **Tabela 2**, respetivamente.

Tabela 1- Antibióticos incluídos no estudo das resistências das espécies Gram-positivas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.

Classe farmacoterapêutica	Antibiótico (DCI)	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Penicilinas	Penicilina-G	+	+	+	+	+
Penicilinas	Oxacilina	+	+	-	-	-
Penicilinas	Ampicilina	-	-	+	+	-
Penicilinas	Amoxicilina	-	-	-	-	+
Cefalosporinas	Cefuroxima	-	-	+	+	-
Cefalosporinas	Cefotaxima meningitis	-	-	-	-	+
Cefalosporinas	Cefotaxima	-	-	-	-	+

Classe farmacoterapêutica	Antibiótico (DCI)	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. pneumoniae</i>
	nonmeningitis					
Carbapenemos	Imipenem	-	-	+	+	+
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas	Eritromicina	+	+	+	+	+
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas	Clindamicina	+	+	+	+	+
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas	Lincomicina	+	+	-	-	-
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas	Fosfomicina	+	+	-	-	-
Aminoglicosídeos	Gentamicina	+	+	+	+	-
Aminoglicosídeos	Gentamicina em alta concentração	-	-	+	+	-
Aminoglicosídeos	Tobramicina	+	+	-	-	-
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	+	+	+	+	-
Fluoroquinolonas	Ofloxacina	+	+	-	-	-
Fluoroquinolonas	Moxifloxacina	+	+	+	+	-
Fluoroquinolonas	Levofloxacina	+	+	+	+	+
Inibidores da síntese de ácido fólico	Cotrimoxazol	+	+	+	+	+
Inibidores da síntese proteica	Rifampicina	+	+	-	-	+
Inibidores da síntese proteica	Mupirocina	+	+	-	-	-
Inibidores da síntese proteica	Ácido fusídico	+	+	-	-	-
Inibidores da síntese proteica	Cloranfenicol	-	-	-	-	+
Tetraciclina	Tetraciclina	+	+	+	+	+
Tetraciclina	Tigeciclina	+	+	+	+	
Oxazolidinonas	Linezolida	+	+	+	+	+
Glicopéptidos	Vancomicina	+	+	+	+	+
Glicopéptidos	Teicoplanina	+	+	+	+	-

Tabela 2 - Antibióticos incluídos no estudo das resistências das espécies Gram-negativas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.

<b>Classe farmacoterapêutica</b>	<b>Antibiótico (DCI)</b>	<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b><i>A. baumannii</i></b>	<b><i>E. coli</i></b>	<b><i>K. pneumoniae</i></b>	<b><i>H. influenza</i></b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Amicacina	+	+	+	+	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Tobramicina	+	+	+	+	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Isepamicina	-	+	-	-	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina	+	+	+	+	-
<b>Monobactams</b>	Aztreonam	+	-	-	-	-
<b>Cefalosporinas</b>	Ceftazidima	+	+	+	+	-
<b>Cefalosporinas</b>	Cefepima	+	+	-	-	-
<b>Cefalosporinas</b>	Cefaclor	-	-	-	-	+
<b>Cefalosporinas</b>	Cefalotina	-	-	+	+	+
<b>Cefalosporinas</b>	Cefuroxima	-	-	-	-	+
<b>Cefalosporinas</b>	Cefuroxima-axetil	-	-	+	+	-
<b>Cefalosporinas</b>	Cefotaxima	-	-	-	-	+
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina	-	-	+	+	+
<b>Penicilinas e inibidores de <math>\beta</math>-lactamases</b>	Amoxicilina/ácido clavulânico	-	-	+	+	+
<b>Penicilinas e inibidores de <math>\beta</math>-lactamases</b>	Piperacilina/tazobactam	+	+	+	+	-
<b>Carbapenemos</b>	Imipenem	+	+	+	+	-
<b>Carbapenemos</b>	Meropenem	+	+	-	-	-
<b>Polimixinas</b>	Colistina	+	+	-	-	-
<b>Inibidores da síntese de ácido fólico</b>	Cotrimoxazol	+	+	+	+	+
<b>Fluoroquinolonas</b>	Ciprofloxacina	+	+	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Pefloxacina	-	-	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Levofloxacina	-	-	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Ofloxacina	-	-	-	-	+
<b>Nitrofuranos</b>	Nitrofurantoína	-	-	+	+	-
<b>Inibidores da síntese proteica</b>	Cloranfenicol	-	-	-	-	+
<b>Inibidores da síntese proteica</b>	Rifampicina	-	-	-	-	+
<b>Tetraciclinas</b>	Tetraciclina	-	-	-	-	+

#### 4.5. Análise dos dados das resistências microbianas

Após a construção das tabelas contendo os valores das resistências microbianas de cada bactéria em estudo ao longo do período 2001-2010, selecionaram-se alguns dos antibióticos testados para cada bactéria incluídos no estudo para a construção de gráficos representando a evolução da resistência de cada bactéria a esses antibióticos (incluídos em 5), tendo sido selecionados os antibióticos com maior utilização na prática clínica para infecções causadas por cada uma das espécies bacterianas em estudo e para os quais essas espécies não apresentassem resistência intrínseca significativa.

Os gráficos foram construídos recorrendo ao programa Microsoft Office Excel, sendo que os gráficos elaborados foram gráficos de linhas, em que os pontos correspondentes aos valores anuais de resistência microbiana de uma determinada bactéria a um dado antibiótico ao longo do período em estudo (2001-2010) são unidos por uma linha, o que permite visualizar a evolução da resistência microbiana de cada bactéria a cada antibiótico ao longo desse período. A escala utilizada para o eixo das ordenadas (em que estão representadas as percentagens de resistência aos antibióticos) foi escolhida de modo a que se possam visualizar claramente todas as variações significativas da resistência aos antibióticos, sendo os valores máximo e mínimo da escala de cada gráfico definidos em função dos valores máximos e mínimos de resistência de uma dada bactéria a um dado antibiótico, a serem representados em cada gráfico, de modo a incluir no gráfico todos os valores de resistência observados no período em estudo (2001-2010). É importante salientar que nas situações em que existiam antibióticos com dados para poucos anos mas em que havia outros antibióticos da mesma classe farmacoterapêutica com dados para os anos em falta para esses antibióticos, se reuniu os dados de ambos os antibióticos num só gráfico para desse modo se poder avaliar melhor a evolução da resistência das diferentes espécies bacterianas a essas classes de antibióticos.

Os antibióticos selecionados para a construção de gráficos representando a evolução da resistência de cada uma das espécies Gram-positivas e Gram-negativas a esses antibióticos estão descritos na **Tabela 3** e na **Tabela 4**, respetivamente.

Tabela 3 - Antibióticos selecionados para a construção de gráficos representando a evolução da resistência das espécies Gram-positivas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.

Classe farmacoterapêutica	Antibiótico (DCI)	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<b>Penicilinas</b>	Penicilina-G	+	+	+	+	+
<b>Penicilinas</b>	Oxacilina	+	+	-	-	-
<b>Cefalosporinas</b>	Cefotaxima nonmeningitis	-	-	-	-	+
<b>Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas</b>	Eritromicina	+	+	+	+	+
<b>Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas</b>	Clindamicina	+	+	-	-	-
<b>Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas</b>	Lincomicina	+	+	-	-	-
<b>Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas</b>	Fosfomicina	+	+	-	-	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina	+	+	-	-	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina em alta concentração	-	-	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Ciprofloxacina	+	+	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Ofloxacina	+	+	-	-	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Levofloxacina	-	-	+	+	+
<b>Inibidor da síntese de ácido fólico</b>	Cotrimoxazol	+	+	-	-	+
<b>Inibidores da síntese proteica</b>	Rifampicina	+	+	-	-	-
<b>Inibidores da síntese proteica</b>	Ácido fusídico	+	+	-	-	-
<b>Tetraciclina</b>	Tetraciclina	+	+	+	-	-
<b>Glicopéptidos</b>	Vancomicina	-	-	+	+	-
<b>Oxazolidinonas</b>	Linezolida	-	-	+	+	-

Tabela 4 - Antibióticos selecionados para a construção de gráficos representando a evolução da resistência das espécies Gram-negativas (assinalados com +), sendo os não incluídos assinalados com -.

Classe farmacoterapêutica	Antibiótico (DCI)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>H. influenza</i>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Amicacina	+	+	+	+	-
<b>Aminoglicosídeos</b>	Gentamicina	+	+	+	+	-
<b>Penicilinas</b>	Ampicilina	-	-	+	-	+
<b>Penicilinas e inibidores de <math>\beta</math>-lactamases</b>	Amoxicilina/ Ácido clavulânico	-	-	+	+	-
<b>Penicilinas e inibidores de <math>\beta</math>-lactamases</b>	Piperacilina/ tazobactam	+	+	+	+	-
<b>Cefalosporinas</b>	Ceftazidima	+	+	+	+	-
<b>Cefalosporinas</b>	Cefaclor	-	-	-	-	+
<b>Cefalosporinas</b>	Cefuroxima	-	-	-	-	+
<b>Cefalosporinas</b>	Cefalotina	-	-	+	+	+
<b>Carbapenemos</b>	Imipenem	+	+	-	-	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Ciprofloxacina	+	-	+	+	-
<b>Fluoroquinolonas</b>	Pefloxacina	-	-	+	+	-
<b>Inibidor da síntese de ácido fólico</b>	Cotrimoxazol	-	-	+	+	+

Realizaram-se ainda gráficos que apresentam no mesmo gráfico uma linha que representa a resistência de uma dada bactéria a um dado antibiótico e uma linha que representa o número total de isolados da bactéria (amostra) ao longo do período em estudo (2001-2010) para espécies bacterianas associadas a surtos de infecções hospitalares resistentes aos antibióticos, nomeadamente para a espécie *Staphylococcus aureus* e para a espécie *Acinetobacter baumannii*, para verificar se existe ou não uma relação entre o número de isolados bacterianos dessas espécies bacterianas e os valores de resistência aos antibióticos apresentados por essas espécies.

A escala utilizada para o eixo das ordenadas (em que estão representadas as percentagens de resistência aos antibióticos e as variações do número total de isolados da espécie em causa) nos gráficos deste tipo relativos às espécies *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii* foi escolhida de modo a se poder visualizar claramente a existência ou não de uma relação entre as variações da resistência aos antibióticos e as variações do número total de isolados de *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*, sendo os valores máximo e mínimo da escala de cada gráfico definidos em



função dos valores máximo e mínimo da resistência destas espécies bacterianas a um dado antibiótico e dos valores máximo e mínimo do número total de isolados destas espécies, representados em cada gráfico.

## 5. Resultados e Discussão dos Resultados

### 5.1. Resistência microbiana nos microrganismos Gram-positivos

Os resultados das resistências microbianas dos organismos Gram-positivos são apresentados em percentagem de isolados de uma dada bactéria resistentes a um dado antibiótico em cada ano relativamente ao número total de isolados dessa bactéria testados para esse antibiótico durante esse ano, seguindo os critérios de exclusão de duplicados expostos em 4.3.

#### 5.1.1 Resistência microbiana na espécie *Staphylococcus aureus*

Os resultados das resistências microbianas para a espécie *Staphylococcus aureus* aos antibióticos penicilina-G e oxacilina (penicilinas), cotrimoxazol (inibidor da síntese do ácido fólico), eritromicina (macrólido), lincosamidas clindamicina e lincomicina, fosfomicina (estreptogramina), gentamicina (aminoglicosídeo), rifampicina e ácido fusídico (inibidores da síntese proteica), fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina, e tetraciclina (tetraciclina) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Pela observação do gráfico correspondente à resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à penicilina-G (penicilina natural) (**Figura 13**), verifica-se que esta manteve-se bastante elevada no HIP ao longo de todo o período em estudo, embora com algumas oscilações, um resultado esperado dada a grande prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes às penicilinas naturais (cerca de 90% dos *Staphylococcus aureus* são resistentes nos Estados Unidos), quer a nível hospitalar quer a nível comunitário (CDC 2010). Tendo em conta que os *Staphylococcus aureus* são microrganismos associados a surtos de infeções hospitalares causados por microrganismos resistentes aos antibióticos, verifica-se pela observação do gráfico que compara a resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à penicilina-G (penicilina natural) e a prevalência dos isolamentos deste microrganismo (**Figura 13**) que, entre 2005 e 2006 terá ocorrido um surto de *Staphylococcus aureus*, uma vez que houve um aumento brusco do número de isolados deste organismo ao mesmo tempo que houve a maior subida anual da resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à penicilina-G (Wishart 2005).

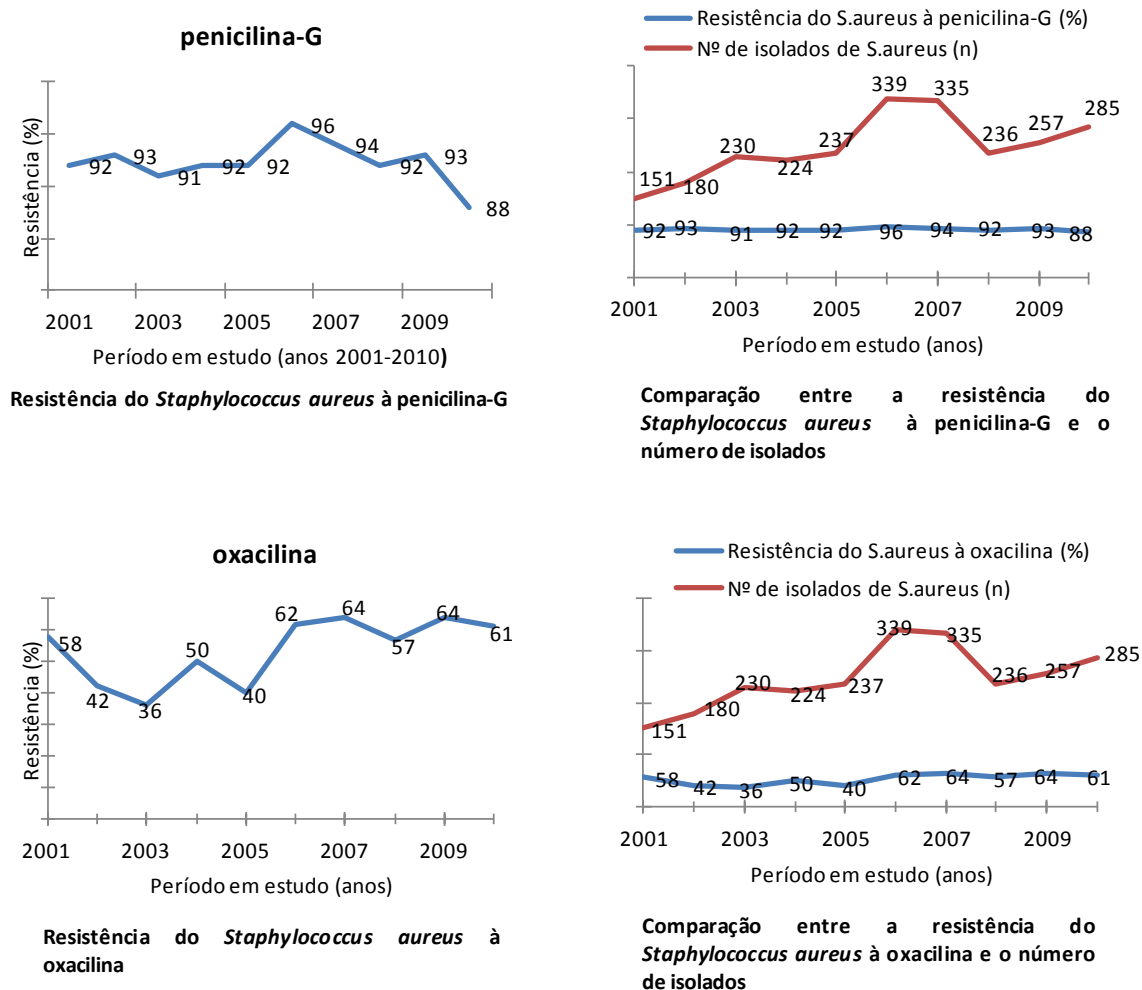


Figura 13 - Resistência do *Staphylococcus aureus* à penicilina-G e à oxacilina durante o período em estudo e comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à penicilina-G e oxacilina durante o período em estudo e a prevalência dos isolamentos de *Staphylococcus aureus* no mesmo período.

Relativamente à resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à oxacilina (uma penicilina semissintética relacionada com a meticilina) (Figura 13), verifica-se pela observação do gráfico respetivo que esta subiu ligeiramente no período em estudo no HIP, apesar de algumas oscilações pronunciadas ao longo deste período, sendo que a resistência deste organismo à oxacilina era no último ano do período em estudo (2010) superior a 60% do total de isolados, claramente superior ao valor da resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à oxacilina/meticilina a nível nacional (53%), constante no relatório de 2010 do sistema europeu EARSS, o que também se verifica em relação a todos os outros anos do período em estudo à exceção de 2005 (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; CDC 2010; EARSS 2010;

ECDC 2011).

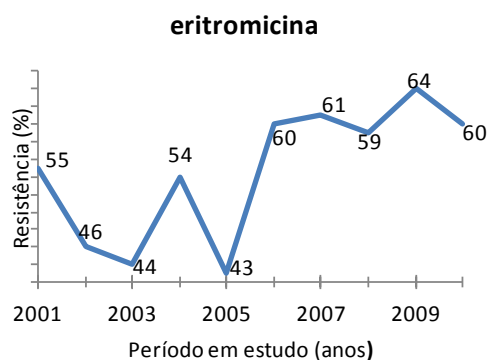
Relativamente à existência ou não de uma relação entre o consumo de antibióticos no concelho de Aveiro e o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à oxacilina, é de referir que, tendo em conta os dados do IMS relativos às vendas de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010 (apresentados no anexo 1), não se observa uma relação clara entre as vendas de penicilinas semissintéticas no concelho de Aveiro e os níveis de MRSA, embora se deva ter em consideração que estes dados apenas incluem medicamentos de uso ambulatorio, não incluindo dados de antibióticos de uso exclusivo hospitalar, incluem apenas uma pequena porção da área de influência do HIP (o concelho de Aveiro), que recebe pacientes de todo o distrito de Aveiro, não incluem todos os medicamentos genéricos que existem para determinado princípio ativo, e que estes correspondem às vendas por unidades de comercialização (embalagens) e não por doses terapêuticas, o que faz com que estes números não traduzam de forma totalmente fiel o consumo de antibióticos na população. Desse modo é provável que outros fatores possam ter tido influência nos níveis de MRSA observados como a utilização de penicilinas em outras atividades como agropecuária e medicina veterinária com subsequente contaminação do meio ambiente, falhas no controlo de infeções hospitalares e a facilidade de transmissão de estirpes de MRSA provenientes de outras localizações, dada a facilidade de movimentação de pessoas e animais atualmente e considerando o facto de que Aveiro é uma cidade universitária que recebe estudantes de inúmeras proveniências, quer nacionais quer internacionais (Aryal 2001; Schwarz et al. 2001; Hawkey 2008).

Considerando o gráfico que compara o número total de isolados de *Staphylococcus aureus* com o nível de resistência deste organismo à oxacilina (**Figura 13**) e tendo em conta que os *Staphylococcus aureus* são microrganismos associados a surtos de infeções hospitalares causados por microrganismos resistentes aos antibióticos, verifica-se que entre 2005 e 2006 terá ocorrido um surto de MRSA, dado que houve um aumento acentuado do número de isolados de *Staphylococcus aureus* em simultâneo com a maior subida anual da resistência do *Staphylococcus aureus* à oxacilina.

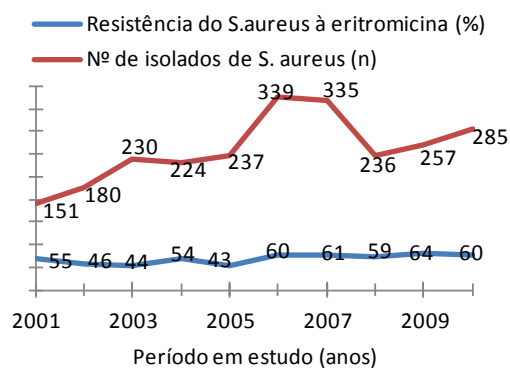
Relativamente à resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à eritromicina (macrólido) (**Figura 14**), verifica-se que ocorreu uma subida no nível desta resistência ao longo do período em estudo no HIP, embora tenham ocorrido variações

acentuadas da mesma. Estes resultados são esperados tendo em conta que não diferem muito das percentagens de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à oxacilina (MRSA) e que a maioria dos MRSA é resistente à eritromicina nos Estados Unidos (CDC 2010). É de notar que, tendo em conta os dados do IMS relativos à venda de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, se verifica que não existe uma relação clara entre a venda de antibióticos macrólidos e o nível de resistência ao antibiótico macrólido eritromicina, o que possivelmente se poderá dever aos fatores que condicionam a prevalência de MRSA, referidos acima em relação com o nível de resistência à oxacilina, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente. Considerando o gráfico que compara o nível de resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à eritromicina com o número de isolados de *Staphylococcus aureus* (**Figura 14**), é possível observar que entre 2005 e 2006 terá ocorrido um surto hospitalar de MRSA, uma vez que houve um grande aumento do número de isolamentos em simultâneo com o maior aumento anual da resistência ao longo do período em estudo.

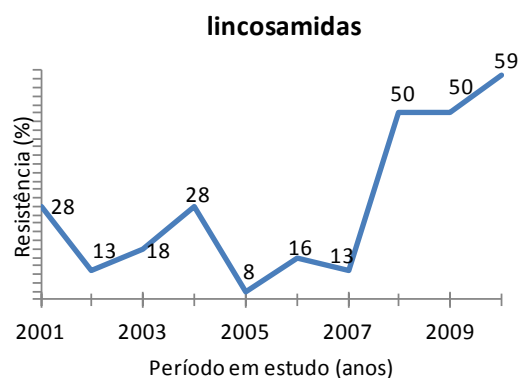
Considerando o gráfico que representa a resistência da espécie *Staphylococcus aureus* às lincosamidas (clindamicina e lincomicina) (**Figura 14**), é possível verificar que ocorreu um grande aumento da resistência desta espécie a estes agentes (de 28% em 2001 para 59% em 2010), o que poderá significar que ocorreu um aumento da prevalência de MRSA de origem hospitalar, dado que, considerando o grupo dos macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, normalmente apenas MRSA de origem hospitalar são resistentes às lincosamidas, enquanto que MRSA de origem comunitária são apenas resistentes à eritromicina (tal como os MRSA de origem hospitalar) (CDC 2010). Relativamente ao gráfico que compara o nível de resistência da espécie *Staphylococcus aureus* às lincosamidas com o número de isolados de *Staphylococcus aureus* (**Figura 14**), não é possível observar uma relação clara entre a resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* às lincosamidas e o número de isolados deste microrganismo.



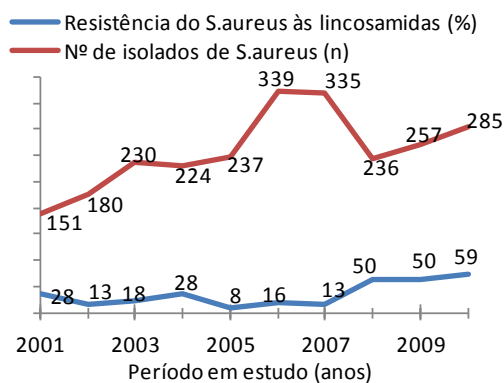
**Resistência do *Staphylococcus aureus* à eritromicina**



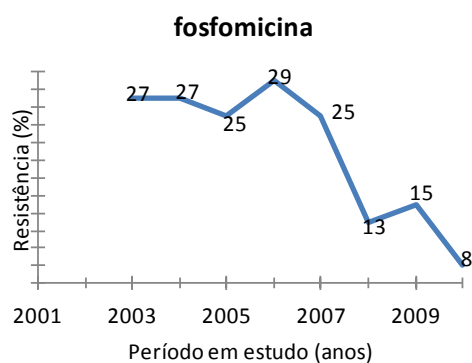
**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à eritromicina e o nº de isolados**



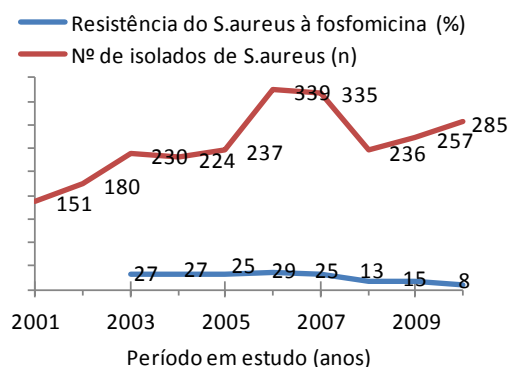
**Resistência do *Staphylococcus aureus* às lincosamidas clindamicina e lincomicina**



**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* às lincosamidas e o nº de isolados**



**Resistência do *Staphylococcus aureus* à fosfomicina**



**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à fosfomicina e o nº de isolados**

Figura 14 - Resistência do *Staphylococcus aureus* à eritromicina, lincosamidas (clindamicina e lincomicina) e fosfomicina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à eritromicina,

lincosamidas (clindamicina e lincomicina) e fosfomicina no período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos de *Staphylococcus aureus* nesse período.

Tendo em conta o gráfico que representa a resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à fosfomicina (estreptogramina) (**Figura 14**), é possível observar que ocorreu uma diminuição considerável da resistência deste microrganismo à fosfomicina desde 2003 (primeiro ano do qual dispomos dados) até 2010, sendo que a resistência a este agente é baixa, pelo que a fosfomicina pode ser uma alternativa terapêutica adequada para tratar infeções por *Staphylococcus aureus*. Considerando o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à fosfomicina e o número de isolamentos deste microrganismo (**Figura 14**), é possível verificar que terá ocorrido um surto de *Staphylococcus aureus* entre 2005 e 2006, uma vez que houve um aumento acentuado do número de isolamentos simultaneamente com o maior aumento anual da resistência deste microrganismo à fosfomicina.

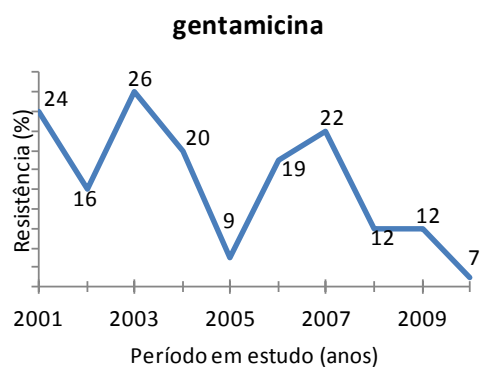
Relativamente ao gráfico que representa a evolução do nível de resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à gentamicina (aminoglicosídeo) ao longo do período em estudo (**Figura 15**), verifica-se que a espécie *Staphylococcus aureus* apresenta um nível de resistência à gentamicina relativamente baixo, tendo até decrescido significativamente ao longo do período em estudo, pelo que este antibiótico é ainda uma alternativa terapêutica razoável para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus*, embora não seja uma terapêutica de primeira linha devido aos seus efeitos secundários mais graves como nefrotoxicidade e ototoxicidade e devido ao risco de aumento das resistências do microrganismo *Staphylococcus aureus* à gentamicina e outros aminoglicosídeos (Wishart 2005; CDC 2010). Tendo em conta o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à gentamicina e o número total de isolados deste microrganismo (**Figura 15**), verifica-se que entre 2005 e 2006 terá ocorrido um surto de *Staphylococcus aureus*, dado que ocorreu um aumento acentuado do número de isolados a par de um dos maiores aumentos anuais da resistência deste microrganismo à gentamicina.

Tendo em conta o gráfico que representa a resistência da espécie *Staphylococcus aureus* às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e ofloxacina) (**Figura 15**), verifica-se que ocorreu um aumento considerável da resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* a estes agentes durante o período em estudo, tendo ocorrido uma subida muito pronunciada entre

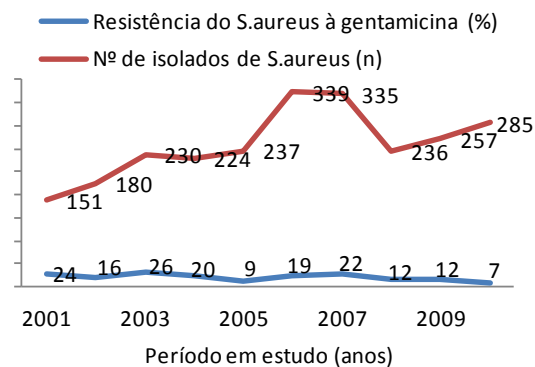
2003 e 2004, sendo o valor no último ano do estudo (2010) muito elevado em relação ao valor do conjunto dos países que participaram no estudo do sistema EARSS em 2010, não existindo dados nacionais para o mesmo ano disponíveis neste sistema, pelo que estes resultados são negativos (ECDC 2011). Considerando o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e ofloxacina) com o número de isolados deste microrganismo (**Figura 15**), verifica-se que não existe qualquer relação entre o nível de resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* às fluoroquinolonas e o número de isolados desta bactéria.

Relativamente à resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol (associação de uma sulfonamida com o trimetoprim) no período em estudo (**Figura 15**), observa-se que houve um decréscimo significativo do nível de resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol ao longo do tempo, sendo que em 2010 o valor da resistência era de apenas 6%, pelo que o cotrimoxazol é ainda uma opção terapêutica adequada para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus*, embora não seja usado como tratamento de primeira linha, para prevenir o desenvolvimento de resistências a este agente (Davis 1996; CDC 2010). Relativamente ao gráfico que compara o nível de resistência da espécie *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol e o número de isolados deste microrganismo (**Figura 15**), observa-se que existe uma relação entre o nível de resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol e o número total de isolados desta bactéria, dado que entre 2005 e 2006 ocorreu simultaneamente um grande aumento da prevalência dos isolados de *Staphylococcus aureus* e o maior aumento anual da resistência deste microrganismo ao cotrimoxazol.

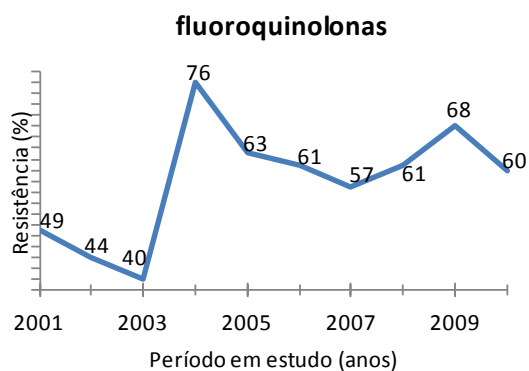




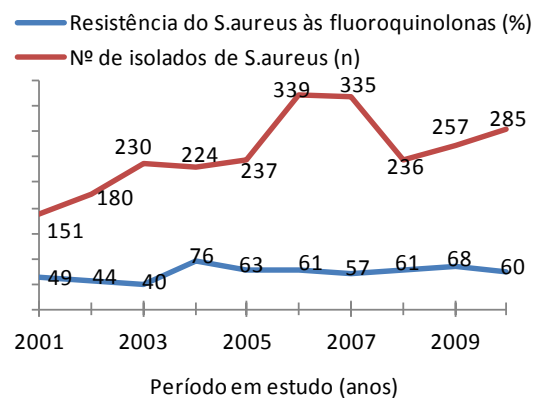
**Resistência do *Staphylococcus aureus* à gentamicina**



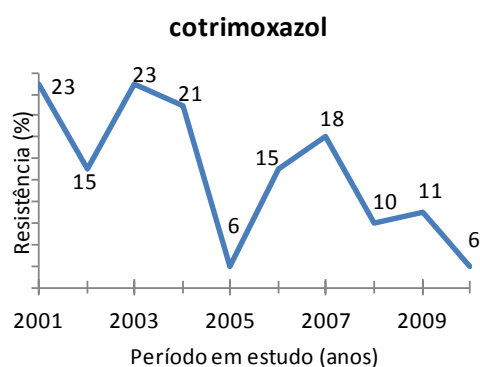
**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à gentamicina e o nº de isolados**



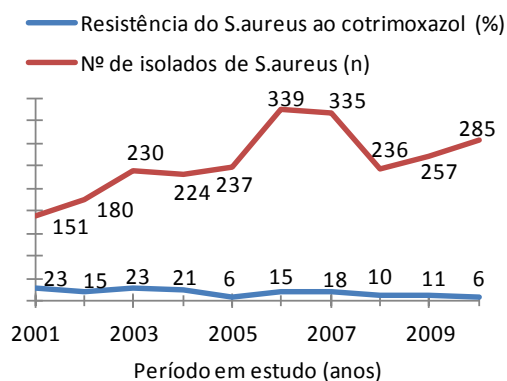
**Resistência do *Staphylococcus aureus* às fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina**



**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* às fluoroquinolonas e o nº de isolados**



**Resistência do *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol**



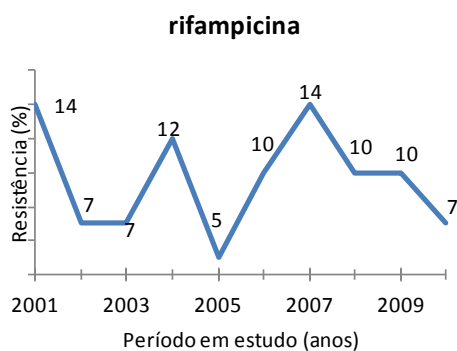
**Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* ao cotrimoxazol e o nº de isolados**

Figura 15 - Resistência do *Staphylococcus aureus* à gentamicina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus*

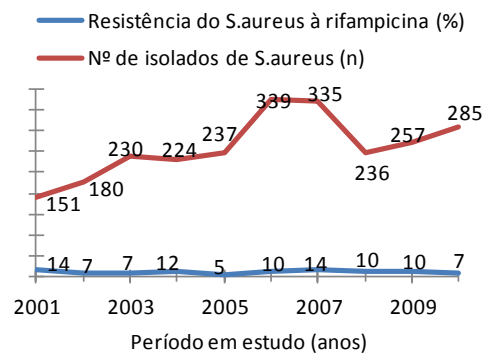
à gentamicina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos de *Staphylococcus aureus* nesse período.

Pela observação do gráfico que representa a evolução da resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à rifampicina no período 2001-2010 (**Figura 16**), verifica-se que o nível de resistência da espécie *Staphylococcus aureus* à rifampicina decresceu para metade ao longo do período em estudo, numa trajetória com algumas oscilações, sendo que a resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* a este antibiótico em 2010 era de apenas 7%, pelo que este antibiótico é ainda uma alternativa terapêutica adequada para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus*, embora não deva ser usado como agente de primeira linha, devido ao facto de, apesar das resistências a este antibiótico nos dois últimos anos do estudo, 2009 e 2010, serem baixas, de 10% e 7%, respetivamente, estes valores são muito superiores aos valores apresentados pelo conjunto dos países que participaram no estudo do sistema EARSS nos mesmos anos, 1% e 0,9% (EARSS 2010; ECDC 2011). Considerando o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à rifampicina com o número de isolados deste microrganismo ao longo do período em estudo (**Figura 16**), verifica-se que terá ocorrido um surto entre 2005 e 2006, uma vez que ocorreu simultaneamente um aumento pronunciado do número de isolados e uma das maiores subidas anuais do nível de resistência à rifampicina.

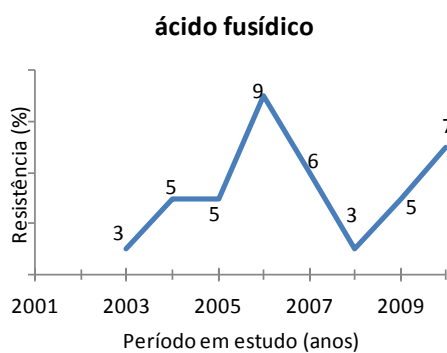
Relativamente ao gráfico que representa a resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* ao ácido fusídico ao longo do período em estudo (**Figura 16**), observa-se que esta subiu para mais do dobro entre 2003 (primeiro ano do qual dispomos dados) até 2010, apesar de se manter com valores de resistência baixos. Não obstante estes valores, este agente usualmente só apresenta eficácia clínica significativa quando é usado em conjunto com outros agentes, não devendo ser usado em monoterapia para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus* (Whitby 1999). Considerando o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* ao ácido fusídico e o número de isolados deste microrganismo (**Figura 16**), verifica-se que entre 2005 e 2006 terá ocorrido um surto de *Staphylococcus aureus*, uma vez que ocorreu simultaneamente um grande aumento do número de isolados deste microrganismo e a maior subida anual da resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* a este agente.



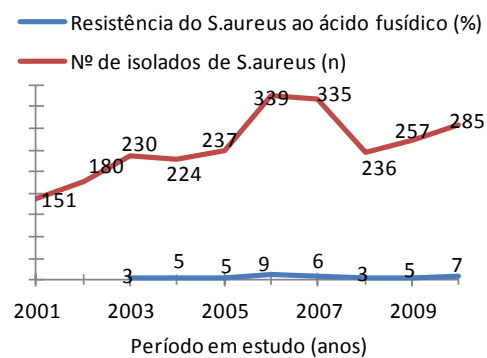
Resistência do *Staphylococcus aureus* à rifampicina



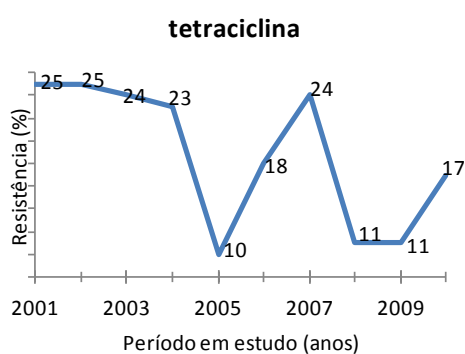
Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à rifampicina e o nº de isolados



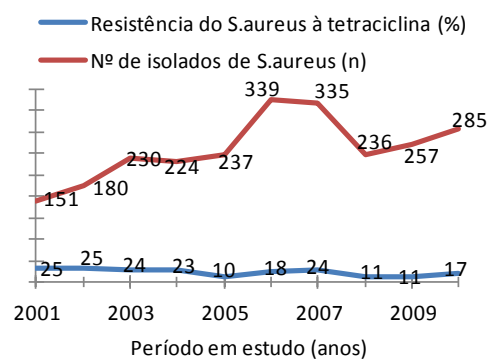
Resistência do *Staphylococcus aureus* ao ácido fusídico



Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* ao ácido fusídico e o nº de isolados



Resistência do *Staphylococcus aureus* à tetraciclina



Comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à tetraciclina e o nº de isolados

Figura 16 - Resistência do *Staphylococcus aureus* à rifampicina, ácido fusídico e tetraciclina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência do *Staphylococcus aureus* à rifampicina, ácido fusídico e tetraciclina no período 2001-2010 e o número de isolamentos de *Staphylococcus aureus* nesse período.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à tetraciclina no período em estudo (**Figura 16**), verifica-se que ocorreu uma diminuição no nível de resistência deste microrganismo à tetraciclina, apesar de algumas oscilações pronunciadas ao longo do período em estudo, sendo que os níveis de resistência da bactéria *Staphylococcus aureus* à tetraciclina são ainda relativamente baixos, pelo que este antibiótico é ainda uma alternativa terapêutica para o tratamento de infeções por *Staphylococcus aureus* menos graves, particularmente para infeções de origem comunitária em que o nível de resistência à tetraciclina é mais baixo (Ruhe et al. 2005; CDC 2010). Tendo em conta o gráfico que compara o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus aureus* à tetraciclina com o número total de isolados deste microrganismo (**Figura 16**), verifica-se que terá ocorrido um surto de *Staphylococcus aureus* entre 2005 e 2006, dado que ocorreu um grande aumento do número de isolados deste microrganismo a par da maior subida anual do nível de resistência à tetraciclina no período em estudo.

### **5.1.2 Resistência microbiana na espécie *Staphylococcus epidermidis***

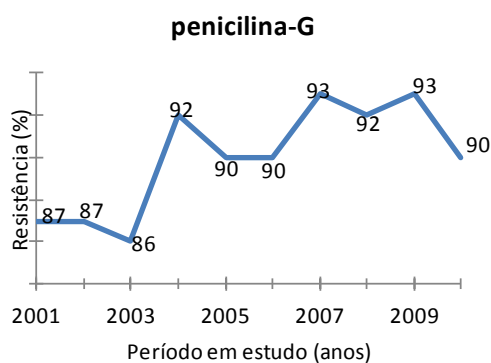
Os resultados das resistências microbianas da espécie *Staphylococcus epidermidis* aos antibióticos penicilina-G e oxacilina (penicilinas), cotrimoxazol (inibidor da síntese do ácido fólico), eritromicina (macrólido), lincosamidas clindamicina e lincomicina, fosfomicina (estreptogramina), gentamicina (aminoglicosídeo), rifampicina e ácido fusídico (inibidores da síntese proteica), fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina, e tetraciclina (tetraciclina) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Tendo em consideração o gráfico que representa a evolução do nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* à penicilina-G (penicilina natural) no período em estudo (**Figura 17**), verifica-se que houve um ligeiro aumento da resistência da bactéria *Staphylococcus epidermidis* a este agente, sendo os níveis de resistência a este antibiótico bastante elevados durante todo o período em estudo, o que era esperado dado o facto de que o *Staphylococcus epidermidis* é uma bactéria com elevada resistência às benzilpenicilinas, nas quais se incluem a penicilina-G (Paradisi et al. 2001; Bukhari 2004; Bartlett 2011).

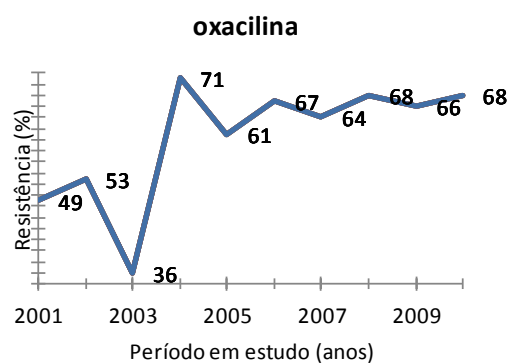
Relativamente ao gráfico que representa a resistência do microrganismo

*Staphylococcus epidermidis* à oxacilina (penicilina semissintética) (**Figura 17**), verifica-se que ocorreu um aumento muito significativo desta resistência ao longo do período em estudo, a qual apresenta valores muito elevados durante a maior parte do período em estudo. Este resultado é um resultado esperado dado que o microrganismo *Staphylococcus epidermidis* apresenta níveis elevados de resistência às penicilinas semissintéticas como a oxacilina e a meticilina (Paradisi et al. 2001; Bukhari 2004; Bartlett 2011).

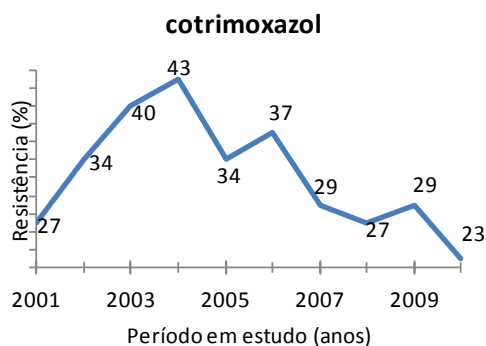
Relativamente ao gráfico que representa a evolução do nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* ao cotrimoxazol (associação de uma sulfonamida com o trimetoprim) (**Figura 17**), é de salientar que este diminuiu ao longo do período em estudo, sendo relativamente reduzido na maioria dos anos do período 2001-2010, podendo o cotrimoxazol ser usado como alternativa terapêutica no tratamento de infeções por *Staphylococcus epidermidis*, incluindo aquelas resistentes à maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como as causadas por MRSE («methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*»), embora o seu uso deva ser moderado para não provocar o aumento das resistências, sendo usado frequentemente em conjunto com outros agentes (Ferrara et al. 1989; Paradisi et al. 2001).



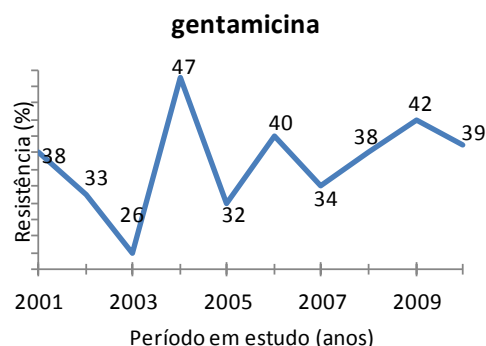
Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à penicilina-G



Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à oxacilina



Resistência do *Staphylococcus epidermidis* ao cotrimoxazol



Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à gentamicina

Figura 17 - Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à penicilina-G, oxacilina, cotrimoxazol e gentamicina no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* à gentamicina (aminoglicosídeo) (Figura 17), verifica-se que este apenas subiu ligeiramente ao longo do período em estudo, apesar de algumas oscilações pronunciadas, apresentando no último ano do estudo um valor de resistência a rondar os 40%, pelo que este antibiótico pode ainda ser usado como opção terapêutica para o tratamento da maioria das infeções por *Staphylococcus epidermidis* em conjunto com outros antibióticos como a vancomicina, para minimizar o risco de aparecimento de novas resistências e para obter uma maior eficácia clínica (Blum et al. 1987; Raad et al. 1998).

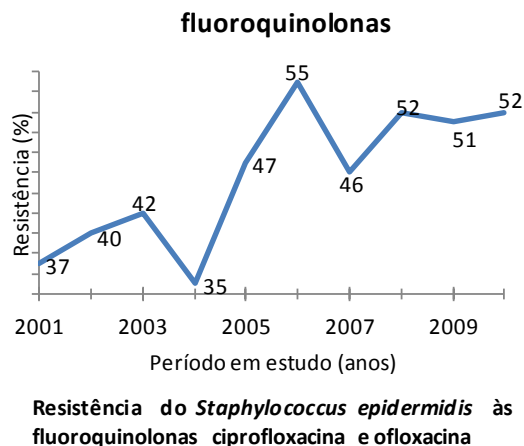
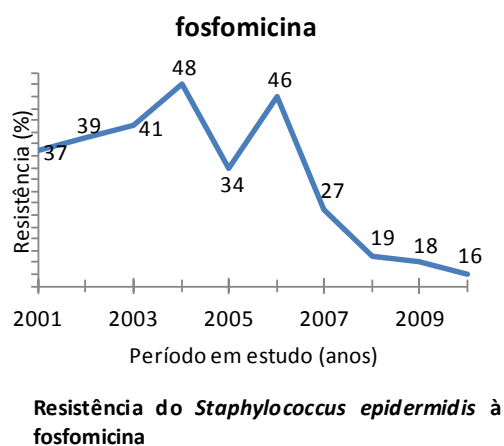
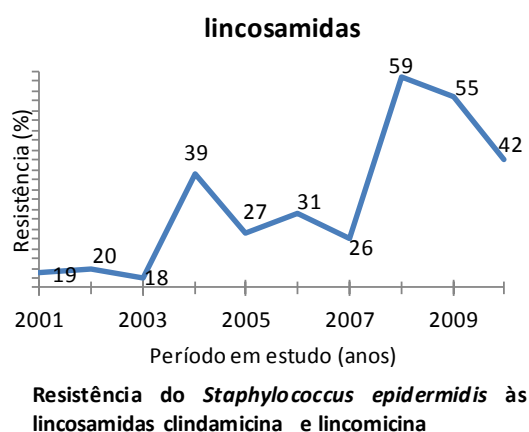
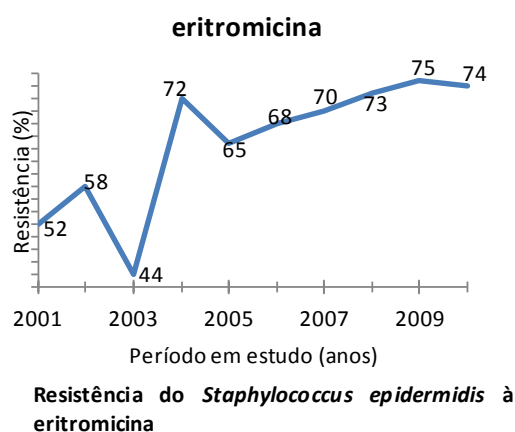


Figura 18 - Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à eritromicina, às lincosamidas clindamicina e lincomicina, à fosfomicina e às fluoroquinolonas ciprofloxacina e ofloxacina no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* à eritromicina (macrólido) ao longo do período em estudo (Figura 18), verifica-se que este aumentou significativamente, tendo atingido valores muito elevados nos últimos anos, pelo que o uso de macrólidos não é uma opção viável para o tratamento de infeções por *Staphylococcus epidermidis*, tal como acontece para as infeções por *Staphylococcus aureus*. Este resultado era esperado tendo em conta que a bactéria *Staphylococcus epidermidis* apresenta geralmente níveis elevados de resistência à eritromicina (Michelim et al. 2005). Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Staphylococcus epidermidis* às lincosamidas (clindamicina e lincomicina) (Figura 18), verifica-se que este aumentou acentuadamente ao longo do período em estudo, tendo atingido no final do estudo um nível que pode comprometer

grande parte da eficácia clínica destes antibióticos contra este agente, como acontece numa proporção considerável das infeções por *Staphylococcus aureus* (Bukhari 2004; Michelim et al. 2005).

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus epidermidis* à fosfomicina (estreptogramina) (**Figura 18**), observa-se que ocorreu uma descida pronunciada da resistência do microrganismo *Staphylococcus epidermidis* a este agente ao longo do período em estudo, sendo os valores nos últimos anos relativamente baixos, podendo ser usado como uma boa alternativa terapêutica para as infeções por MRSE, os quais são resistentes à maioria dos agentes  $\beta$ -lactâmicos (Hayashi 2001).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e ofloxacina) ao longo do período em estudo (**Figura 18**), observa-se que ocorreu um aumento do nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* a estes agentes, sendo que os valores nos últimos anos são já superiores a 50%, pelo que estes agentes apenas deverão ser utilizados conjuntamente com outros agentes com maior eficácia em infeções por *Staphylococcus epidermidis*, como a rifampicina (Cruciani et al. 1994). É de salientar que, apesar de estar descrito que o aumento das resistências da bactéria *Staphylococcus epidermidis*, particularmente de MRSE, às fluoroquinolonas está relacionado com o consumo elevado destes agentes quer a nível hospitalar quer a nível comunitário, não se verifica qualquer relação clara entre os dados de vendas de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010 do IMS e os níveis de resistência às fluoroquinolonas verificados no HIP, o que se pode dever à contaminação ambiental do solo, água e produtos alimentares por fluoroquinolonas devido à sua utilização em áreas como a medicina veterinária e a agropecuária, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Raad et al. 1998; Jarlov 1999; Sukul et al. 2007).



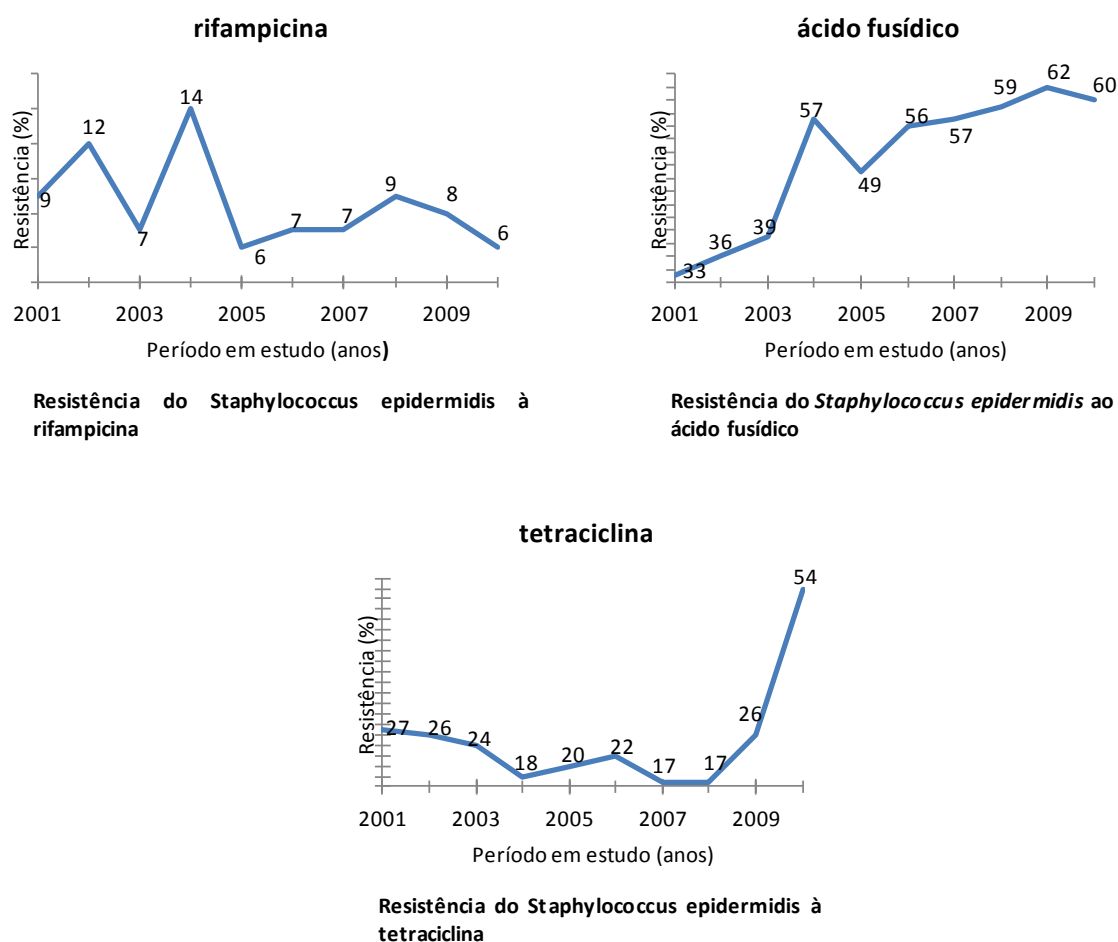


Figura 19 - Resistência do *Staphylococcus epidermidis* à rifampicina, ao ácido fusídico e à tetraciclina no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Staphylococcus epidermidis* à rifampicina no período em estudo (**Figura 19**), observa-se que, apesar de algumas oscilações, houve uma diminuição do nível de resistência a este antibiótico, sendo os valores de resistência da bactéria *Staphylococcus epidermidis* a este agente baixos, pelo que a rifampicina é uma das melhores alternativas terapêuticas disponíveis para tratar infeções por MRSE quando usada em conjunto com outros agentes como a vancomicina (Blum et al. 1987; Raad et al. 1998; Haque et al. 2009; Haque et al. 2010).

Tendo em conta o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* ao ácido fusídico no período 2001-2010 (**Figura 19**), observa-se que ocorreu um aumento acentuado do nível de resistência da espécie *Staphylococcus epidermidis* ao ácido fusídico ao longo do período em estudo, sendo os valores observados

nos últimos anos do estudo relativamente elevados, pelo que o uso deste agente em monoterapia não terá eficácia clínica, sendo por vezes usado conjuntamente com a rifampicina para ter maior eficácia terapêutica (Barberan 2006; Crossley et al. 2009).

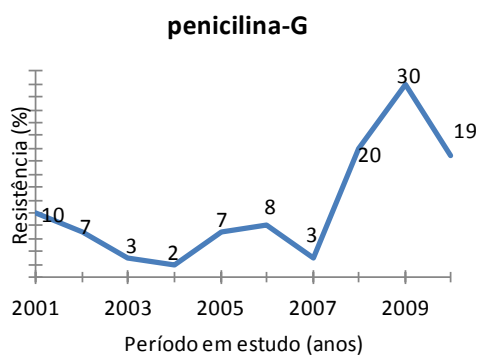
Através da observação do gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Staphylococcus epidermidis* à tetraciclina no período em estudo (**Figura 19**), verifica-se que este subiu consideravelmente no último ano do período em estudo, aumentando de um valor inferior ao inicial para um valor superior a 50%, pelo que este antibiótico deverá ser usado preferencialmente em combinação com outros antibióticos para que a sua eficácia clínica seja maior (Monzon et al. 2001).

### **5.1.3 Resistência microbiana na espécie *Enterococcus faecalis***

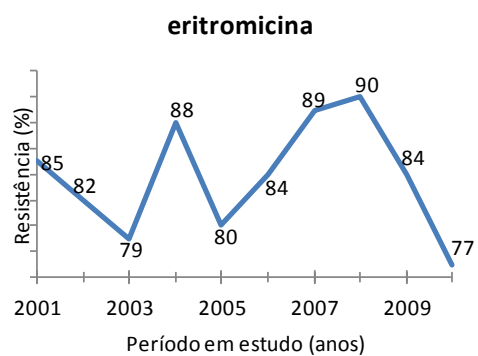
Os resultados das resistências microbianas da espécie *Enterococcus faecalis* aos antibióticos penicilina-G (penicilina), eritromicina (macrólido), gentamicina (aminoglicosídeo), vancomicina (glicopéptido), linezolida (oxazolidinona), fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina, e tetraciclina (tetraciclina) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Pela observação do nível de resistência da espécie *Enterococcus faecalis* à penicilina-G (penicilina natural) no período 2001-2010 (**Figura 20**), verifica-se que este subiu para quase o dobro ao longo do período em estudo, apesar de ser ainda relativamente baixo no final deste período, pelo que este antibiótico e outras penicilinas podem ainda ser usados como opção terapêutica de primeira linha para o tratamento de infeções por *Enterococcus faecalis* (ECDC 2011).

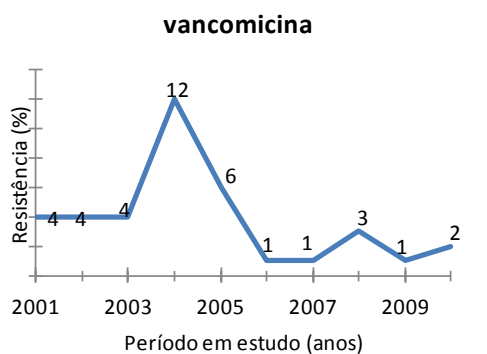
Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Enterococcus faecalis* à eritromicina (macrólido) no período 2001-2010 (**Figura 20**), observa-se que este desceu ao longo do período em estudo, apesar de os seus valores no final do período em estudo continuarem muito elevados, sendo superiores aos níveis de resistência do microrganismo *Enterococcus faecalis* à eritromicina registados num estudo em hospitais colombianos em 2006 (Reyes et al. 2007).



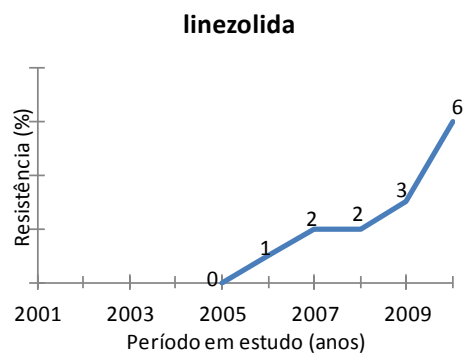
Resistência do *Enterococcus faecalis* à penicilina-G



Resistência do *Enterococcus faecalis* à eritromicina



Resistência do *Enterococcus faecalis* à vancomicina



Resistência do *Enterococcus faecalis* à linezolida

Figura 20 - Resistência do *Enterococcus faecalis* à penicilina-G, eritromicina, vancomicina e linezolida no período 2001-2010.

Pela observação do gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Enterococcus faecalis* à vancomicina (glicopéptido) no período 2001-2010 (**Figura 20**), verificou-se que este diminuiu ao longo do período em estudo, apesar de uma oscilação pronunciada entre 2003 e 2006, apresentando valores bastante reduzidos, pelo que os glicopéptidos como a vancomicina constituem ainda uma opção terapêutica viável para o tratamento da grande maioria das infecções causadas por *Enterococcus faecalis*. É de salientar que o valor verificado no HIP em 2004 é superior quer ao valor nacional quer ao valor do sistema europeu EARSS nesse ano, embora se deva ter em conta que o valor registado em 2004 é muito superior a todos os restantes valores do período em estudo (EARSS 2005).

Pela observação do gráfico que representa a resistência do microrganismo

*Enterococcus faecalis* à linezolida (oxazolidinona) no período em estudo (Figura 20), verifica-se que esta aumentou entre 2005 (primeiro ano do qual dispomos dados) e 2010, apesar de se manter com valores bastante reduzidos, pelo que este antibiótico é ainda uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento de infeções causadas por *Enterococcus faecalis*, nomeadamente em relação à vancomicina em ambiente hospitalar, uma vez que, ao contrário da vancomicina, a linezolida pode ser administrada de forma oral, contribuindo assim para diminuir o tempo de internamento (Wishart 2005; INFARMED 2010). É de referir que um estudo conduzido em vários países europeus entre 2006 e 2009 descreveu um nível de resistência de 0% à linezolida, valor ligeiramente inferior aos apresentados no HIP no mesmo período (Kuch et al. 2012).

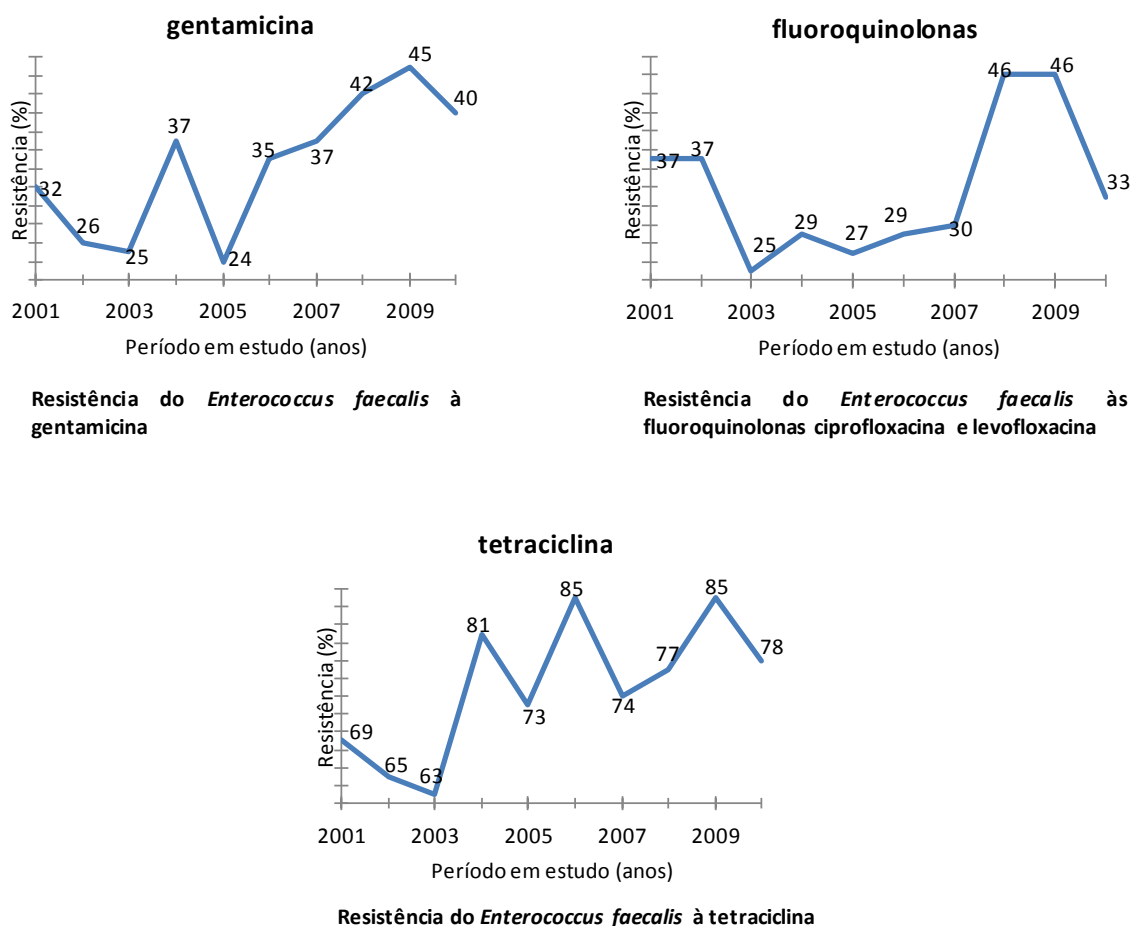


Figura 21 - Resistência do *Enterococcus faecalis* à gentamicina em altas doses, às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina e à tetraciclina no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa a evolução da resistência do microrganismo

*Enterococcus faecalis* à gentamicina (em altas doses) no período 2001-2010 (**Figura 21**), verifica-se que houve um aumento do nível de resistência do microrganismo *Enterococcus faecalis* a este agente ao longo do período em estudo, apesar de algumas oscilações pronunciadas nos seis primeiros anos do estudo, tendo este apresentado valores iguais ou superiores a 40% nos últimos anos do estudo, o que corresponde a um nível de resistência que compromete seriamente a eficácia dos aminoglicosídeos para o tratamento das infeções por *Enterococcus faecalis*. É de salientar que o valor de resistência da bactéria *Enterococcus faecalis* à gentamicina no HIP em 2001 e 2002 era inferior ao valor do sistema europeu EARSS e superior ao valor nacional, em 2003 era inferior ao valor nacional, não existindo valor europeu disponível, em 2004 era superior ao valor europeu e ao valor nacional, em 2005 era inferior ao valor europeu e ao valor nacional, em 2006 era inferior ao valor nacional e idêntico ao valor europeu, em 2007 e 2008 era superior ao valor europeu e inferior ao valor nacional, e em 2009 e 2010 era superior ao valor europeu e ao valor nacional, pelo que se verifica que nos últimos anos houve um agravamento preocupante dos níveis de resistência da bactéria *Enterococcus faecalis* à gentamicina no HIP quando comparados com os valores nacionais e europeus (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecalis* às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina) (**Figura 21**), observa-se que houve um decréscimo do nível de resistência da espécie *Enterococcus faecalis* a estes agentes ao longo do período em estudo, apesar de ter ocorrido uma oscilação acentuada entre 2007 e 2010, sendo os valores de resistência relativamente baixos na maioria dos anos, embora sejam na sua maioria superiores ao valor registado de resistência à ciprofloxacina num estudo realizado na Roménia e publicado no ano 2010, em que o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecalis* à ciprofloxacina era de 28,5% (Dorobat et al. 2010).

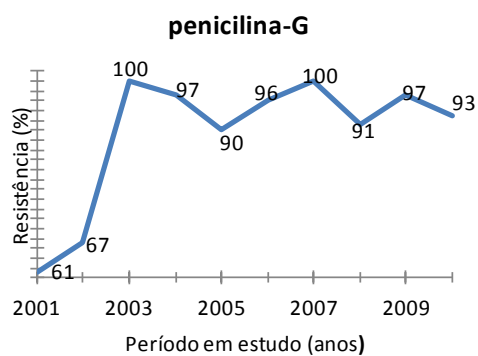
Pela observação do gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Enterococcus faecalis* à tetraciclina no período em estudo (**Figura 21**), verifica-se que este aumentou ao longo do mesmo, com algumas oscilações pronunciadas, sendo os valores de resistência da bactéria *Enterococcus faecalis* a este antibiótico bastante elevados, pelo que este agente não terá eficácia clínica no tratamento de infeções causadas por *Enterococcus*

*faecalis*. É de salientar que estes valores são bastante superiores aos descritos num estudo conduzido na Índia publicado em 2006, no qual a percentagem de resistência à tetraciclina em isolados de *Enterococcus faecalis* era de 50%, pelo que estes resultados apresentados pelo HIP são negativos (Ghoshal et al. 2006).

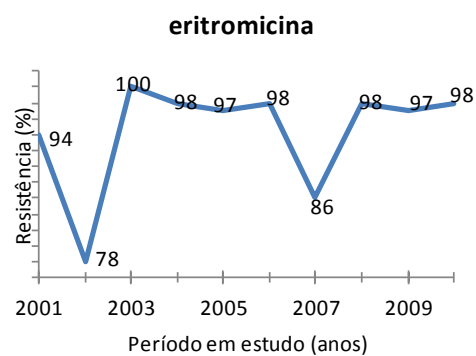
#### **5.1.4 Resistência microbiana na espécie *Enterococcus faecium***

Os resultados das resistências microbianas da espécie *Enterococcus faecium* aos antibióticos penicilina-G (penicilina), eritromicina (macrólido), vancomicina (glicopéptido), linezolida (oxazolidinona), gentamicina (aminoglicosídeo) e fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina estão representados em gráficos apresentados nesta secção.

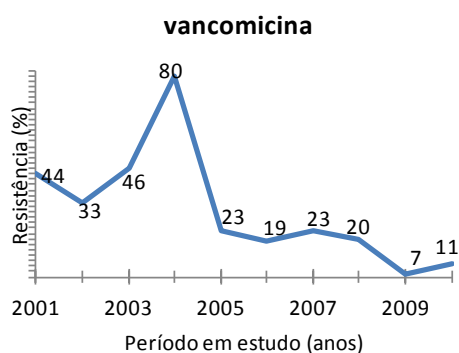
Pela observação do gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecium* à penicilina-G (penicilina natural) no período em estudo (**Figura 22**), verifica-se que este aumentou bastante ao longo deste período, apresentando valores muito elevados (entre 90% e 100%) na maioria dos anos, não sendo uma alternativa terapêutica viável. Estes resultados são esperados já que atualmente a maioria das bactérias da espécie *Enterococcus faecium* apresenta resistência às penicilinas como a penicilina-G, devido a alterações nas proteínas de ligação à penicilina, sendo que esta resistência se disseminou bastante nos últimos anos devido à grande disseminação de estirpes resistentes à ampicilina pertencentes ao conjunto clonal CC17 (Klare et al. 2003; Arias et al. 2010). Considerando os dados de vendas de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010 do IMS, observa-se que não existe qualquer relação clara entre as vendas de penicilinas e as resistências do microrganismo *Enterococcus faecium* a estes agentes, uma vez que, enquanto as vendas desceram o nível de resistência deste microrganismo à penicilina-G aumentou consideravelmente, o que se pode dever a fatores como a utilização de penicilinas em outras atividades como agropecuária e medicina veterinária com subsequente contaminação do meio ambiente, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Aryal 2001; Schwarz et al. 2001; Hayes et al. 2004).



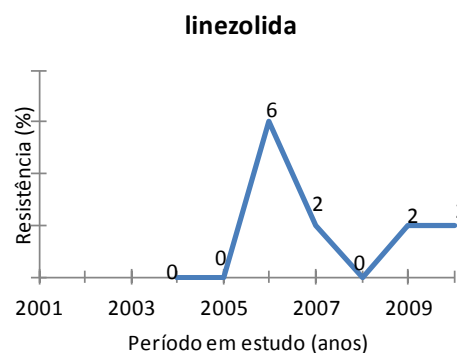
Resistência do *Enterococcus faecium* à penicilina-G



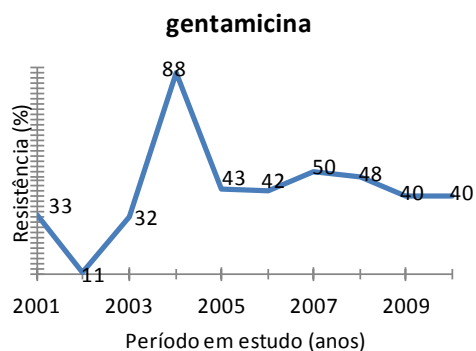
Resistência do *Enterococcus faecium* à eritromicina



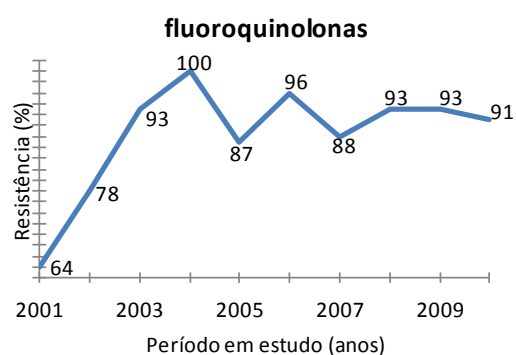
Resistência do *Enterococcus faecium* à vancomicina



Resistência do *Enterococcus faecium* à linezolida



Resistência do *Enterococcus faecium* à gentamicina



Resistência do *Enterococcus faecium* às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina

Figura 22 - Resistência do *Enterococcus faecium* à penicilina-G, à eritromicina, à vancomicina, à linezolida, à gentamicina em altas doses e às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa a resistência da espécie *Enterococcus faecium* à eritromicina (macrólido) no período 2001-2010 (Figura 22), verifica-se que esta

aumentou ao longo do período em estudo, apesar de algumas oscilações, sendo que todos os valores de resistência observados neste período são bastante elevados, pelo que não é possível usar este antibiótico ou outro da classe dos macrólidos para tratar de forma eficaz infecções por *Enterococcus faecium*. É de salientar que estes dados são, na sua maioria, superiores ao valor de resistência do microrganismo *Enterococcus faecium* à eritromicina registado num estudo realizado na Índia e publicado em 2006, que era de 86%, sendo que grande parte da resistência a estes agentes é mediada pelo gene *erm* (B) (Klare et al. 2003; Ghoshal et al. 2006). Considerando os dados do IMS relativos à venda de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, verifica-se que não existe qualquer relação clara entre o nível de resistência do microrganismo *Enterococcus faecium* à eritromicina e a venda de antibióticos macrólidos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, o que pode estar relacionado com a eventual utilização de antibióticos macrólidos como promotores de crescimento na pecuária, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Klare et al. 2003).

Pela observação do gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Enterococcus faecium* à vancomicina (glicopéptido) no período 2001-2010 (**Figura 22**), verifica-se que este diminuiu substancialmente ao longo do período em estudo, apesar de uma oscilação pronunciada entre 2003 e 2005, apresentando nos últimos anos do período em estudo valores reduzidos, pelo que a vancomicina e demais glicopéptidos podem ainda ser usados com eficácia para o tratamento da maioria das infecções causadas por *Enterococcus faecium*. É de salientar que os valores de resistência do microrganismo *Enterococcus faecium* à vancomicina nos dois últimos anos do estudo (2009 e 2010) são significativamente inferiores aos valores de resistência deste microrganismo à vancomicina verificados a nível nacional nesses mesmos anos, sendo mesmo, no caso de 2009, inferior ao valor dos países que integram o sistema europeu EARSS (EARSS 2010; ECDC 2011). Estes resultados são assim muito positivos, dado que os glicopéptidos são opções terapêuticas importantes para infecções causadas por *Enterococcus faecium* resistentes a múltiplos antibióticos e para pacientes que são alérgicos às penicilinas. É importante referir ainda que grande parte das resistências desenvolvidas pela bactéria *Enterococcus faecium* aos glicopéptidos na Europa deveu-se ao uso do glicopéptido avoparcina como promotor do crescimento na pecuária entre os anos 1970 e a sua proibição pela União Europeia em 1998 (Klare et al. 2003; Arias et al. 2010).



Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecium* à linezolida (oxazolidinona) no período em estudo (**Figura 22**), verifica-se que este aumentou ligeiramente entre 2004 (primeiro ano a partir do qual dispomos dados) até 2010, apresentando valores muito reduzidos de resistência, o que faz com que este antibiótico seja muito útil no tratamento de infeções por *Enterococcus faecium* resistentes a múltiplos antibióticos. No entanto, é necessário ter em conta que a terapia de longo curso com linezolida pode levar ao aumento das resistências a este agente, devendo-se evitá-la sempre que possível (Klare et al. 2003). É de referir que nos Estados Unidos a resistência da bactéria *Enterococcus faecium* à linezolida entre 2004 e 2009 variava entre 0% e 5,5%, valores semelhantes aos verificados no HIP para o mesmo período (Dowzicky 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecium* à gentamicina (em altas doses) no período 2001-2010 (**Figura 22**), observa-se que ocorreu um aumento do nível de resistência da espécie *Enterococcus faecium* à gentamicina ao longo do período em estudo, tendo-se verificado mesmo uma oscilação muito acentuada entre 2003 e 2005, com um valor muito elevado (88%) em 2004, a partir da qual os valores foram sempre superiores ou iguais a 40%, tendo sido num ano (2007) de 50%, pelo que os aminoglicosídeos já não são uma opção terapêutica eficaz para o tratamento de um número muito significativo de infeções por *Enterococcus faecium*. É de salientar que o valor de resistência do microrganismo *Enterococcus faecium* à gentamicina no HIP em 2001 era superior ao valor europeu do sistema EARSS, não existindo nesse sistema valor nacional disponível para esse ano, em 2002, 2003, 2005, 2006, 2009 e 2010 era inferior ao valor nacional, não existindo valor europeu disponível, em 2004 é bastante superior ao valor europeu e ao valor nacional, e em 2007 e 2008 era superior ao valor nacional, não existindo valor europeu disponível, pelo que os resultados apresentados pelo HIP são positivos a nível nacional embora não sejam positivos quando comparados com os dados europeus disponíveis (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

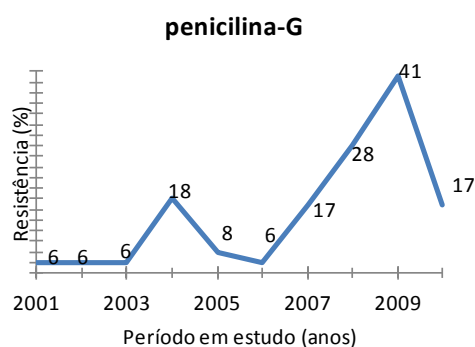
Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Enterococcus faecium* às fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina) no período 2001-2010, verifica-se que este aumentou consideravelmente ao longo do período em

estudo, tendo atingido valores muito elevados, pelo que estes antibióticos não terão eficácia clínica no tratamento de infeções causadas por *Enterococcus faecium* (Figura 22). É de salientar que os valores de resistência do microrganismo *Enterococcus faecium* às fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina entre 2006 e 2009 observados no HIP são consideravelmente superiores aos valores observados nesse período nos Estados Unidos e no conjunto dos países da América Latina (Conceição et al. 2011).

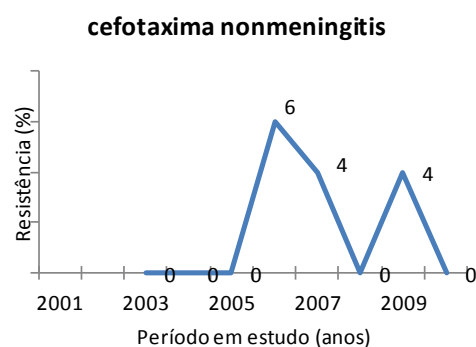
#### 5.1.4 Resistência microbiana na espécie *Streptococcus pneumoniae*

Os resultados das resistências microbianas da espécie *Streptococcus pneumoniae* aos antibióticos penicilina-G (penicilina), cefotaxima non meningitis (cefalosporina), cotrimoxazol (inibidor da síntese de ácido fólico), eritromicina (macrólide) e levofloxacina (fluoroquinolona) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

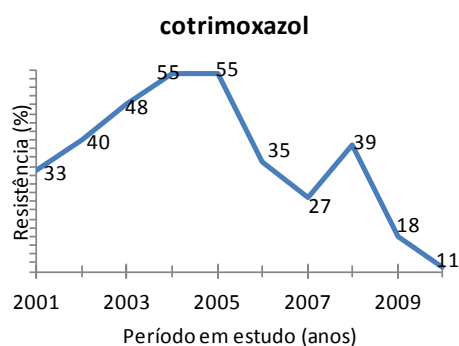
Relativamente ao gráfico que representa a resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* à penicilina-G (penicilina natural) ao longo do período 2001-2010 (Figura 23), verifica-se que esta aumentou ao longo deste período, embora permaneça com valores relativamente baixos, pelo que as penicilinas podem ainda ser usadas com eficácia para o tratamento da maioria das infeções causadas por *Streptococcus pneumoniae*. É de referir que os valores de resistência da bactéria *Streptococcus pneumoniae* à penicilina registados no HIP nos anos de 2001, 2002, 2003, 2005 e 2006 eram inferiores quer aos valores nacionais quer aos valores do sistema europeu EARSS, que nos anos de 2004, 2007 e 2010 eram superiores aos valores europeus mas inferiores aos valores nacionais, e que nos anos 2008 e 2009 eram superiores quer aos valores nacionais quer aos europeus, pelo que se verifica que os valores de resistência da bactéria *Streptococcus pneumoniae* à penicilina observados no HIP foram inferiores na maioria dos anos aos valores nacionais e em metade dos anos foram mesmo inferiores aos valores europeus, o que são resultados bastante positivos, embora a tendência de aumento das resistências nos últimos anos do estudo seja preocupante (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).



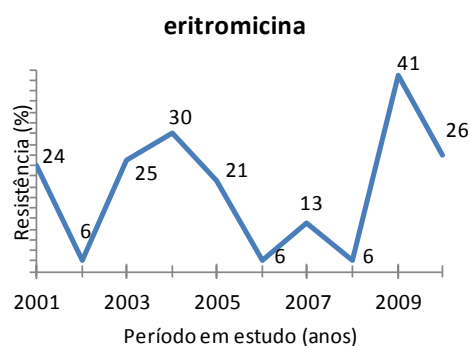
Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina-G



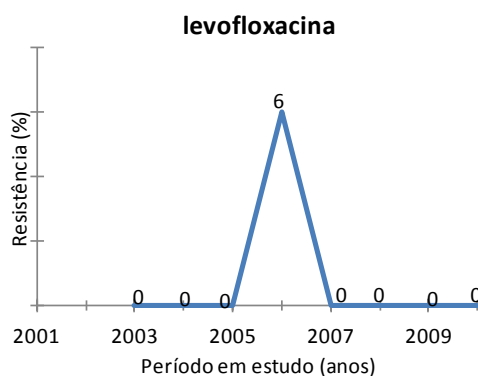
Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à cefotaxima nonmeningitis



Resistência do *Streptococcus pneumoniae* ao cotrimoxazol



Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina



Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à levofloxacina

Figura 23 - Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina-G, cefotaxima nonmeningitis, cotrimoxazol, eritromicina e levofloxacina no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa a resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* à cefotaxima non-meningitis (cefalosporina de terceira geração) no período 2001-2010 (Figura 23), verifica-se que esta, apesar de algumas oscilações, apresenta o

mesmo valor (0) no primeiro ano para o qual dispomos dados (2003) e no último ano do período em estudo, tendo-se mantido sempre ao longo deste período em valores iguais ou próximos de zero, pelo que este antibiótico e demais cefalosporinas de terceira geração podem ser usados eficazmente no tratamento de infeções por *Streptococcus pneumoniae* (com exceção das meningites), nomeadamente para pneumonias.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Streptococcus pneumoniae* ao cotrimoxazol ao longo do período em estudo (**Figura 23**), verifica-se que este diminuiu apesar de algumas oscilações, tendo atingido valores baixos nos dois últimos anos deste período (2009 e 2010), pelo que este antibiótico é ainda uma opção válida para o tratamento de infeções causadas por *Streptococcus pneumoniae*. É de salientar que os dados de resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* ao cotrimoxazol observados no HIP ao longo do período em estudo são bastante inferiores aos observados num estudo realizado num hospital central no Malawi, em que o nível de resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* ao cotrimoxazol era superior a 90% entre 2002 e 2009, o que realça a evolução positiva dos valores de resistência desta espécie ao cotrimoxazol nos últimos cinco anos no HIP (Everett et al. 2011).

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina (macrólido) no período em estudo (**Figura 23**), verifica-se que ocorreu um ligeiro aumento no nível de resistência deste microrganismo à eritromicina, apesar de algumas oscilações pronunciadas, sendo os valores registados ainda relativamente baixos. É de salientar que em 2004, 2009 e 2010, o valor de resistência da bactéria *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina no HIP era superior ao valor nacional e ao valor do sistema europeu EARSS, que em 2007 e 2008 era inferior ao valor nacional e ao valor europeu, que em 2006 era superior ao valor europeu mas inferior ao nacional, que em 2003 era superior ao valor europeu, não existindo valor nacional disponível, e que em 2005 era superior ao valor nacional, não estando disponível o valor europeu, verificando-se assim que nos últimos dois anos do período em estudo, o valor da resistência da bactéria *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina aumentou claramente em relação ao valor nacional e ao valor apresentado pelo conjunto dos países que participam no sistema europeu EARSS (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011). Considerando os dados do IMS relativos às vendas de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010,

verifica-se que não existe qualquer relação clara entre as vendas de antibióticos macrólidos e os níveis de resistência do microrganismo *Streptococcus pneumoniae* à eritromicina, dado que enquanto o consumo de antibióticos macrólidos diminuiu consideravelmente ao longo do período em estudo, o mesmo não se verificou com a resistência deste microrganismo à eritromicina, o que se poderá dever a outros fatores como a utilização de antibióticos macrólidos na área da pecuária, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Huang et al. 2001; Schwarz et al. 2001).

Relativamente ao gráfico que representa a resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* à levofloxacina (fluoroquinolona) no período em estudo (**Figura 23**), verifica-se que não ocorreu qualquer resistência ao longo deste período, com exceção do ano de 2006, em que esta foi de 6%, pelo que na grande maioria dos anos do período em estudo para os quais dispomos de dados não se observou qualquer resistência da espécie *Streptococcus pneumoniae* à levofloxacina, o que permite concluir que este antibiótico e demais fluoroquinolonas podem ser usados de forma eficaz para o tratamento de infeções por *Streptococcus pneumoniae*. É de referir que os dados do HIP são semelhantes aos valores registados num estudo realizado no Canadá entre 1998 e 2009 com base no programa de vigilância das resistências bacterianas do Canadá (Patel et al. 2011).

## **5.2. Resistência microbiana nos microrganismos Gram-negativos**

Os resultados das resistências microbianas dos organismos Gram-negativos são apresentados em percentagem de isolados de uma dada bactéria resistentes a um dado antibiótico em cada ano relativamente ao número total de isolados dessa bactéria testados para esse antibiótico durante esse ano, seguindo os critérios de exclusão de duplicados expostos em 4.3.

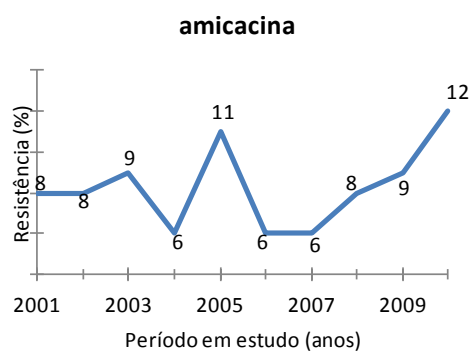
### **5.2.1 Resistência microbiana na espécie *Pseudomonas aeruginosa***

Os resultados das resistências microbianas da espécie *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos amicacina e gentamicina (aminoglicosídeos), ceftazidima (cefalosporina), piperacilina/tazobactam (penicilina e inibidor de  $\beta$ -lactamases), imipenem (carbapenemo) e

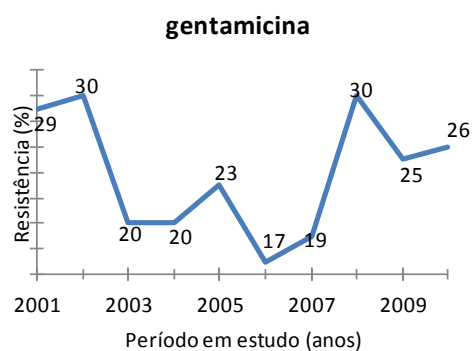
ciprofloxacina (fluoroquinolona) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à amicacina (aminoglicosídeo) ao longo do período em estudo (**Figura 24**), verifica-se que este aumentou ao longo deste período, embora seja ainda um nível de resistência reduzido, pelo que este antibiótico pode ainda ser usado com eficácia no tratamento de infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. É de referir que os dados de resistência microbiana da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à amicacina do HIP no período em estudo foram sempre inferiores ao valor registado por um estudo efetuado em 2009 em hospitais da Coreia do Sul pelo Programa de Vigilância da Resistência microbiana da Coreia do Sul, o que realça os resultados positivos apresentados pelo HIP (Lee et al. 2011).

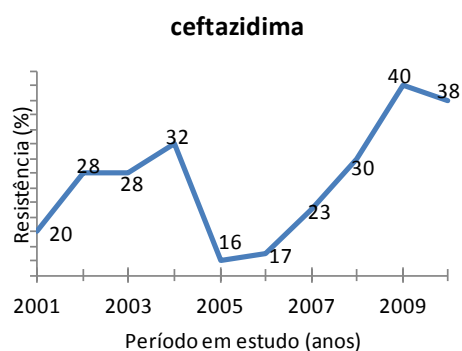
Considerando o gráfico que representa a evolução da resistência microbiana da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à gentamicina (aminoglicosídeo) no período 2001-2010 (**Figura 24**), verifica-se que esta diminuiu, apesar de algumas oscilações ao longo deste período, apresentando valores relativamente baixos, pelo que este antibiótico e demais aminoglicosídeos podem ainda ser usados para o tratamento eficaz da maioria das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. Considerando os dados de um estudo efetuado em 2009 em hospitais da Coreia do Sul pelo Programa de Vigilância da Resistência microbiana da Coreia do Sul (Lee et al. 2011), verifica-se que na maioria dos anos do período em estudo a resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à gentamicina no HIP foi inferior ao valor verificado nesse estudo, o que realça os resultados positivos apresentados pelo HIP. É de salientar que os dados do sistema europeu EARSS relativos á bactéria *Pseudomonas aeruginosa* apresentam a resistência deste microrganismo ao conjunto dos aminoglicosídeos, enquanto que no presente estudo os dados das resistências microbianas da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* são apresentados individualmente para dois antibióticos aminoglicosídeos, a gentamicina e a amicacina (ECDC 2011).



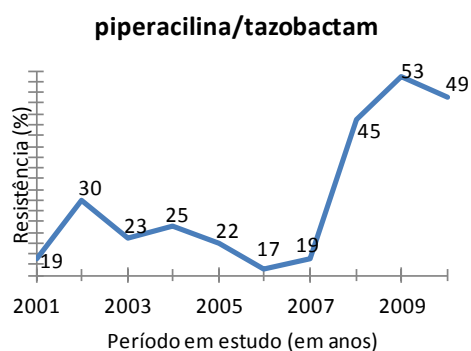
Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à amicacina



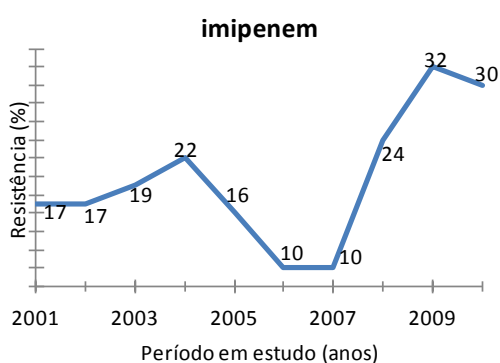
Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à gentamicina



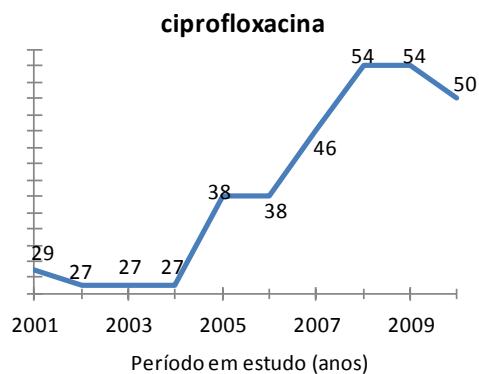
Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima



Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam



Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem



Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à ciprofloxacina

Figura 24 - Resistência da *Pseudomonas aeruginosa* à amicacina, gentamicina, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, imipenem e ciprofloxacina no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa a evolução do nível de resistência do microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima (cefalosporina) no período 2001-2010 (**Figura 24**), verifica-se que este aumentou consideravelmente ao longo deste período,

pelo que a eficácia clínica deste antibiótico terá diminuído substancialmente, apesar de ser ainda eficaz para a maioria das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. Considerando os dados do sistema europeu EARSS relativos à resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima ao longo do período 2001-2010, verifica-se que o valor de resistência microbiana da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima no HIP era em 2005 (primeiro ano do qual existem dados do sistema europeu EARSS) igual ao valor do sistema europeu EARSS, não existindo nesse ano dados nacionais disponíveis nesse sistema, que em 2006 era superior ao valor europeu mas inferior ao valor nacional, e que em 2007, 2008, 2009 e 2010 passou a ser significativamente superior ao valor nacional e ao valor do sistema europeu EARSS, pelo que ocorreu um agravamento da resistência microbiana da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à ceftazidima no HIP quando comparada com a situação nacional e com a situação europeia (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa a evolução da resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam (penicilina semissintética e inibidor de  $\beta$ -lactamases) no período em estudo (**Figura 24**), verifica-se que ocorreu um aumento pronunciado desta resistência ao longo deste período, tendo a resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam atingido valores a rondar os 50% nos dois últimos anos do período em estudo, o que corresponde a um nível de resistência significativo, que diminui consideravelmente a eficácia deste agente. É de referir que o valor da resistência microbiana da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam no HIP em 2005 (primeiro ano do qual existem dados europeus) era superior ao valor do sistema europeu EARSS, não existindo valor nacional disponível nesse sistema para esse ano, que em 2006 era superior ao valor nacional e igual ao europeu, e que em 2007, 2008, 2009 e 2010 era claramente superior ao valor nacional e europeu, pelo que se conclui que ocorreu um agravamento significativo da resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam no HIP relativamente aos valores nacionais e europeus (EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Considerando os dados do IMS relativos às vendas de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, verifica-se que não existe nenhuma relação linear entre o



consumo de penicilinas semissintéticas no concelho de Aveiro no período entre 2003 e 2010 e a evolução da resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina/tazobactam nesse mesmo período, o que se pode dever à utilização de penicilinas como promotores do crescimento dos animais na pecuária, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Aryal 2001; Schwarz et al. 2001; Hayes et al. 2004).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem (carbapenemo) no período 2001-2010 (**Figura 24**), verifica-se que este aumentou ao longo do período em estudo, apesar de os valores serem ainda relativamente baixos, pelo que este antibiótico e demais carbapenemos ainda podem ser usados de forma eficaz para o tratamento da maioria das infeções por *Pseudomonas aeruginosa*. Considerando os dados do sistema europeu EARSS, verifica-se que em 2005 o nível de resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem no HIP era inferior ao valor europeu, não existindo dados nacionais relativos a esse ano, e que em 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010 os valores de resistência deste microrganismo ao imipenem no HIP foram significativamente superiores aos valores nacionais e europeus, verificando-se, assim, que houve um agravamento claro da resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* ao imipenem nos últimos anos do estudo comparativamente com os valores nacionais e europeus (EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Pseudomonas aeruginosa* à ciprofloxacina (fluoroquinolona) no período em estudo (**Figura 24**), verifica-se que este aumentou consideravelmente ao longo do período em estudo, atingindo valores a rondar os 50% nos três últimos anos do estudo, pelo que a eficácia da ciprofloxacina e demais fluoroquinolonas no tratamento de infeções por *Pseudomonas aeruginosa* está consideravelmente reduzida. Considerando os valores do sistema europeu EARSS, verifica-se que o nível de resistência microbiana da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à ciprofloxacina em 2005 era superior ao valor europeu, não existindo valor nacional disponível para esse ano, e que em 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010 os valores de resistência da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* à ciprofloxacina no HIP eram significativamente superiores aos valores nacionais e aos valores do sistema europeu EARSS, pelo que se conclui que ocorreu um agravamento acentuado da resistência desta

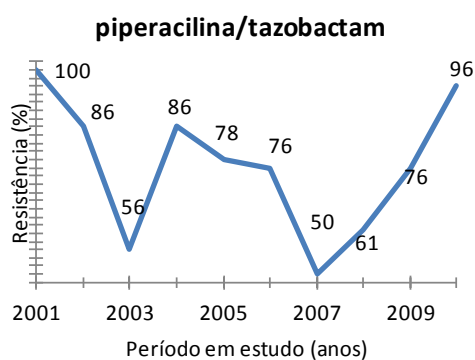
bactéria à ciprofloxacina no HIP nos últimos anos do estudo comparativamente com os dados nacionais e europeus (EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

### 5.2.2 Resistência microbiana na espécie *Acinetobacter baumannii*

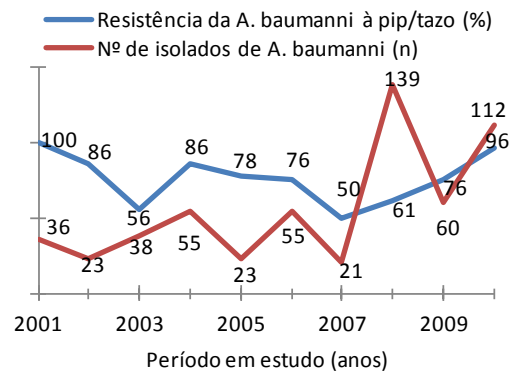
Os resultados da resistência microbiana da espécie *Acinetobacter baumannii* aos antibióticos piperacilina/tazobactam (penicilina semissintética e inibidor de  $\beta$ -lactamases), ceftazidima (cefalosporina), imipenem (carbapenemo), e gentamicina e ampicacina (aminoglicosídeos) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam (penicilina semissintética e inibidor de  $\beta$ -lactamases) no período 2001-2010 (**Figura 25**), verifica-se que este diminuiu ligeiramente ao longo do período em estudo, apesar de permanecer em valores muito elevados, pelo que este antibiótico não constitui uma opção terapêutica eficaz para o tratamento de infeções por *Acinetobacter baumannii*. É de referir que o resultado da resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam que um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China apresenta em 2004-2005 é inferior ao nível da mesma resistência verificado no HIP nos anos de 2004 e 2005, o que realça a gravidade dos níveis de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam verificados no HIP (Xiao et al. 2008).

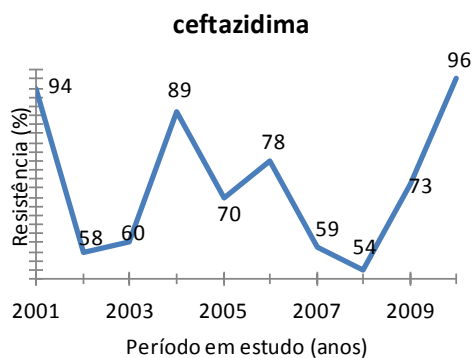
Relativamente ao gráfico que relaciona o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam no período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos deste microrganismo no mesmo período (**Figura 25**), verifica-se que provavelmente terá ocorrido um surto entre 2003 e 2004 e outro entre 2007 e 2008, uma vez que se observa um aumento simultâneo do nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam e do número de isolamentos deste microrganismo efetuados nesses dois períodos.



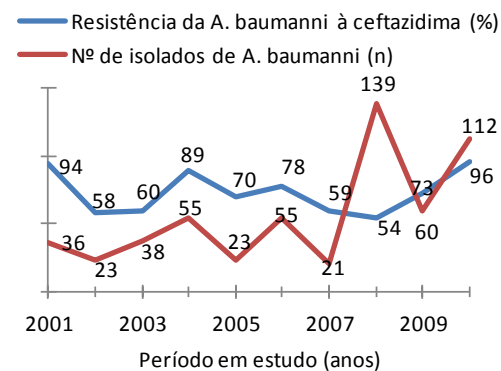
**Resistência da *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam**



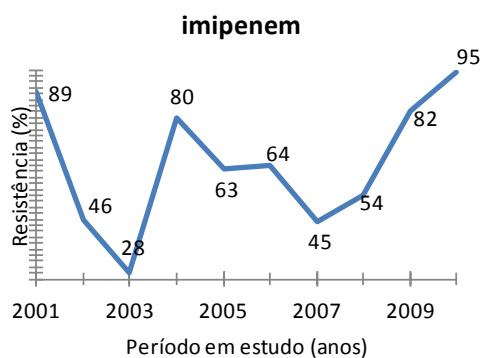
**Comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam e o número de isolados**



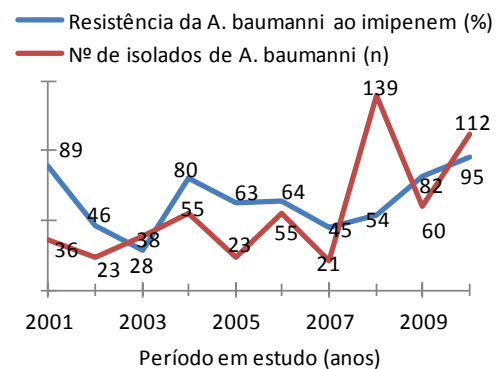
**Resistência da *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima**



**Comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima e o número de isolados**



**Resistência da *Acinetobacter baumannii* ao imipenem**



**Comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* ao imipenem e o número de isolados**

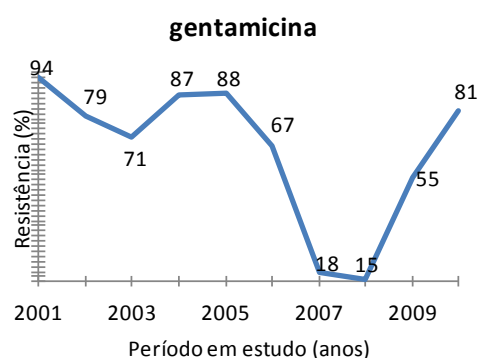
Figura 25 - Resistência da *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam, ceftazidima e imipenem no período 2001-2010 e comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à piperacilina/tazobactam, ceftazidima e imipenem e a prevalência dos isolados de *Acinetobacter baumannii* no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima (cefalosporina) no período 2001-2010 (**Figura 25**), verifica-se que este aumentou ligeiramente ao longo do período em estudo, apesar de terem ocorrido algumas oscilações pronunciadas do nível de resistência durante esse mesmo período, sendo os níveis de resistência muito elevados, por vezes próximos dos 100%. É de salientar que o resultado da resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima que um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China apresenta em 2004-2005 é inferior aos valores de resistência deste microrganismo à ceftazidima observados no HIP nos anos de 2004 e 2005, o que realça a gravidade dos resultados apresentados pelo HIP (Xiao et al. 2008).

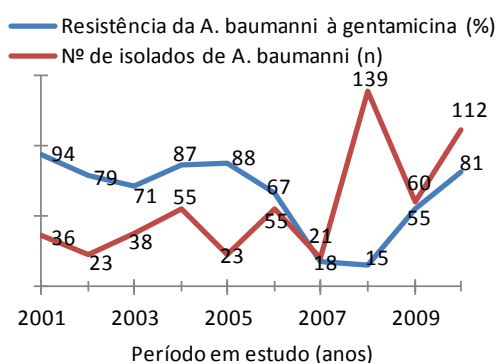
Relativamente ao gráfico que relaciona o nível de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima ao longo do período 2001-2010 e a prevalência dos isolamentos deste microrganismo nesse mesmo período (**Figura 25**), verifica-se que terá provavelmente ocorrido um surto da bactéria *Acinetobacter baumannii* entre 2003 e 2004 e entre 2005 e 2006, dado que ocorreu um aumento simultâneo do nível de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à ceftazidima e da prevalência dos isolamentos deste microrganismo, e outro entre 2007 e 2008, uma vez que apesar da resistência ter diminuído, a prevalência de isolamentos de *Acinetobacter baumannii* aumentou acentuadamente.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* ao imipenem (carbapenemo) no período 2001-2010 (**Figura 25**), verifica-se que este aumentou ao longo deste período, embora com algumas oscilações bastante pronunciadas, tendo atingido valores muito elevados em alguns anos, com destaque para o primeiro ano do estudo e para os dois últimos anos do estudo. Desse modo, o imipenem e os restantes carbapenemos não serão eficazes para o tratamento das infeções por *Acinetobacter baumannii*. É de referir que o resultado da resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* ao imipenem que um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China apresenta em 2004-2005 é consideravelmente inferior aos valores de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* ao imipenem verificados no HIP nos anos de 2004 e 2005, o que salienta a gravidade dos resultados obtidos no HIP (Xiao et al. 2008).

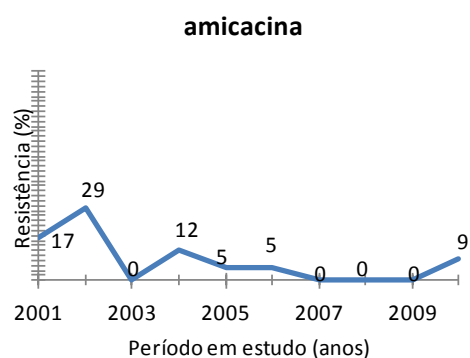
Considerando o gráfico que compara o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* ao imipenem no período 2001-2010 e a prevalência de isolamentos deste microrganismo no mesmo período (Figura 25), verifica-se que terá provavelmente ocorrido um surto entre 2003 e 2004, outro entre 2005 e 2006, e outro entre 2007 e 2008, dado que ocorreu nestes períodos um aumento simultâneo do nível de resistência do microrganismo *Acinetobacter baumannii* ao imipenem e da prevalência dos isolamentos deste microrganismo.



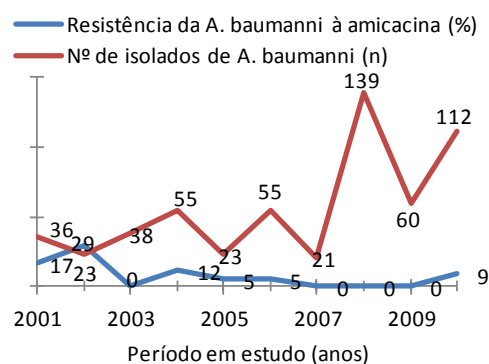
Resistência da *Acinetobacter baumannii* à gentamicina



Comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à gentamicina e o número de isolados



Resistência da *Acinetobacter baumannii* à amicacina



Comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à amicacina e o número de isolados

Figura 26 - Resistência da *Acinetobacter baumannii* à gentamicina e amicacina no período 2001-2010 e comparação entre a resistência da *Acinetobacter baumannii* à gentamicina e amicacina e a prevalência de isolados de *Acinetobacter baumannii* no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da bactéria

*Acinetobacter baumannii* à gentamicina (aminoglicosídeo) no período 2001-2010 (**Figura 26**), verifica-se que este diminuiu ao longo deste período, tendo ocorrido uma oscilação pronunciada entre 2006 e 2009, embora a grande maioria dos valores seja bastante elevada, o que permite concluir que a gentamicina não apresenta eficácia clínica em infecções causadas por *Acinetobacter baumannii*. É de salientar que o resultado da resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à gentamicina que um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China apresenta em 2004-2005 é significativamente inferior aos valores observados no HIP nos anos de 2004 e 2005, o que sublinha a gravidade dos resultados apresentados pelo HIP (Xiao et al. 2008).

Considerando o gráfico que relaciona o nível de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à gentamicina e a prevalência dos isolamentos de *Acinetobacter baumannii* (**Figura 26**), verifica-se que provavelmente terá ocorrido um surto entre 2003 e 2004, uma vez que ocorreu um aumento simultâneo do nível de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à gentamicina e da prevalência dos isolamentos deste microrganismo, e outro entre 2007 e 2008, dado que, apesar de ter ocorrido uma diminuição ligeira do nível de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* à gentamicina neste período, observou-se um aumento muito pronunciado da prevalência dos isolamentos deste microrganismo.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à amicacina no período em estudo (**Figura 26**), verifica-se que este sofreu uma redução ao longo deste período, apresentando valores reduzidos de resistência, pelo que este antibiótico é ainda uma opção terapêutica viável para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*. É de salientar que os dados de um estudo do programa de vigilância antimicrobiana SENTRY realizado entre 2001 e 2004 relativos à Ásia e Médio Oriente e à Europa são superiores aos verificados nesse período no HIP (Gales et al. 2006; Peleg et al. 2008), o que corrobora os dados positivos relativos à resistência da espécie *Acinetobacter baumannii* à amicacina apresentados no HIP.

Considerando o gráfico que compara a resistência do bactéria *Acinetobacter baumannii* à amicacina e a prevalência dos isolamentos deste microrganismo ao longo do período em estudo (**Figura 26**), verifica-se que provavelmente terá ocorrido um surto entre 2003 e 2004, uma vez que houve um aumento simultâneo da resistência da bactéria

*Acinetobacter baumannii* à amicacina e da prevalência dos isolamentos nesse período.

### 5.2.3 Resistência microbiana na espécie *Escherichia coli*

Os resultados das resistências microbianas da espécie *Escherichia coli* aos antibióticos ampicilina (penicilina semissintética), amoxicilina/ácido clavulânico e piperacilina/tazobactam (penicilinas e inibidores de  $\beta$ -lactamases), cefalotina e ceftazidima (cefalosporinas), gentamicina e amicacina (aminoglicosídeos), fluoroquinolonas ciprofloxacina e pefloxacina, e cotrimoxazol (inibidor da síntese de ácido fólico) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à ampicilina ao longo do período 2001-2010 (**Figura 27**), verifica-se que este diminuiu ao longo deste período, apesar de algumas oscilações, tendo atingido no último ano do estudo (2010) um valor ligeiramente inferior a 50%. Este nível de resistência já diminuiu consideravelmente a eficácia clínica da ampicilina e de outras penicilinas semissintéticas no tratamento das infeções por *Escherichia coli*, pelo que estas já não são usadas como opção terapêutica. É de salientar que o valor de resistência da espécie *Escherichia coli* à ampicilina em 2001, 2002, 2003, 2004, 2005 e 2006 era superior ao valor do sistema europeu EARSS e inferior ao valor nacional disponível nesse sistema, e que em 2007, 2008, 2009 e 2010 era inferior ao valor europeu e nacional, pelo que os resultados da resistência microbiana da espécie *Escherichia coli* à ampicilina apresentados pelo HIP são resultados positivos no contexto nacional e europeu (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Escherichia coli* à amoxicilina/ácido clavulânico no período 2001-2010 (**Figura 27**), observa-se que ocorreu um ligeiro aumento deste ao longo deste período, apesar de algumas oscilações mais pronunciadas, sendo que os valores de resistência da bactéria *Escherichia coli* à amoxicilina/ácido clavulânico são ainda relativamente reduzidos. Considerando o resultado de um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China relativo à resistência da espécie *Escherichia coli* em 2004-2005, é possível verificar que a resistência da espécie *Escherichia coli* à amoxicilina/ácido

clavulânico no HIP nos anos de 2004 e 2005 é significativamente superior ao resultado do estudo referido acima, sendo desse modo resultados negativos em relação ao resultado desse estudo (Xiao et al. 2008).

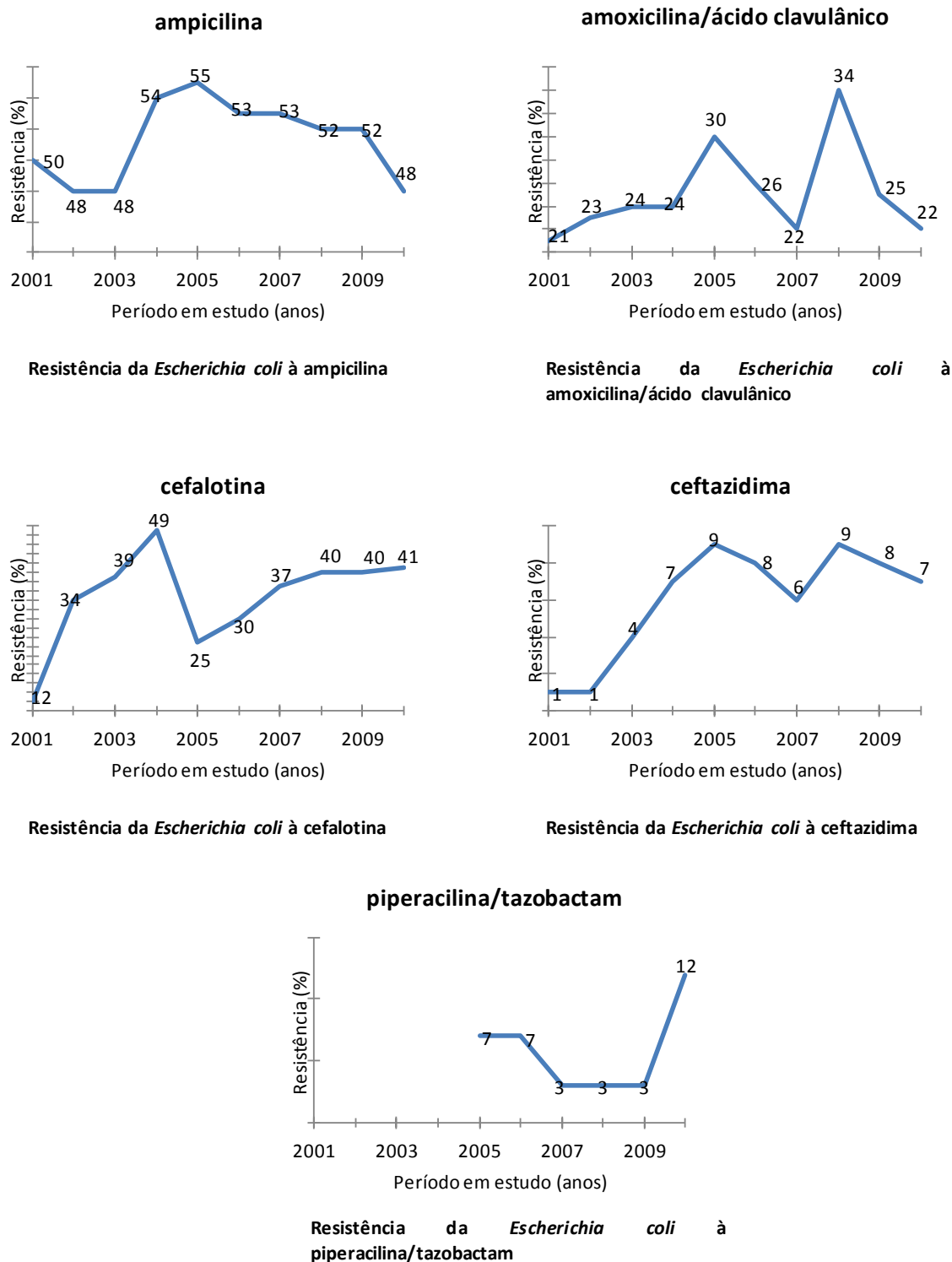


Figura 27 - Resistência da *Escherichia coli* à ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, ceftazidima e piperacilina/tazobactam no período 2001-2010.



Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à cefalotina (cefalosporina de 1ª geração) no período 2001-2010 (**Figura 27**), verifica-se que este aumentou acentuadamente ao longo deste período, embora tenha havido uma oscilação pronunciada entre 2003 e 2006, sendo que nos últimos três anos do estudo os valores da resistência da bactéria *Escherichia coli* passaram a rondar os 40%. Desse modo, a eficácia da utilização da cefalotina e demais cefalosporinas de 1ª geração foi consideravelmente reduzida ao longo do período em estudo.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à ceftazidima (cefalosporina de 3ª geração) no período 2001-2010 (**Figura 27**), verifica-se que houve um aumento da resistência microbiana (provavelmente correspondente, pelo mesmo em parte, ao aumento das enzimas ESBL CTX-M), apesar de os valores da resistência da espécie *Escherichia coli* à ceftazidima serem nos últimos anos do estudo ainda muito reduzidos, pelo que este antibiótico e outras cefalosporinas de 3ª geração poderão ainda ser usados com eficácia no tratamento de infecções causadas por *Escherichia coli*. É de salientar que o valor de resistência da espécie *Escherichia coli* às cefalosporinas de terceira geração em 2001, 2002 e 2007 era inferior ao valor do sistema europeu EARSS e ao valor nacional, que em 2003, 2004, 2005, 2006, 2008 e 2009 era inferior ao valor nacional mas superior ao valor europeu, e que em 2010 era superior ao valor nacional mas inferior ao valor europeu, podendo-se concluir que os valores de resistência da espécie *Escherichia coli* à ceftazidima no HIP ao longo do período em estudo foram positivos comparativamente com os dados da resistência da espécie *Escherichia coli* às cefalosporinas de 3ª geração a nível nacional, embora sejam menos positivos em relação aos resultados europeus (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à piperacilina/tazobactam (penicilina semissintética e inibidor de  $\beta$ -lactamases) ao longo do período em estudo (**Figura 27**), verifica-se que este subiu consideravelmente desde 2005, primeiro ano a partir do qual existem dados disponíveis (não era testada anteriormente a suscetibilidade da bactéria *Escherichia coli* à piperacilina/tazobactam), até 2010 (último ano do período em estudo), apesar de o nível de resistência ainda ser reduzido, pelo que este antibiótico é ainda uma opção viável para o tratamento de infecções causadas por *Escherichia coli*. Considerando o resultado de um

estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China relativo à resistência da espécie *Escherichia coli* em 2004-2005, é possível verificar que a resistência da espécie *Escherichia coli* à piperacilina/tazobactam no HIP no ano de 2005 é ligeiramente superior ao valor obtido no estudo referido, pelo que o nível de resistência deste microrganismo à piperacilina/tazobactam no HIP no ano de 2005 é semelhante ao da China nos anos de 2004 e 2005 (Xiao et al. 2008).

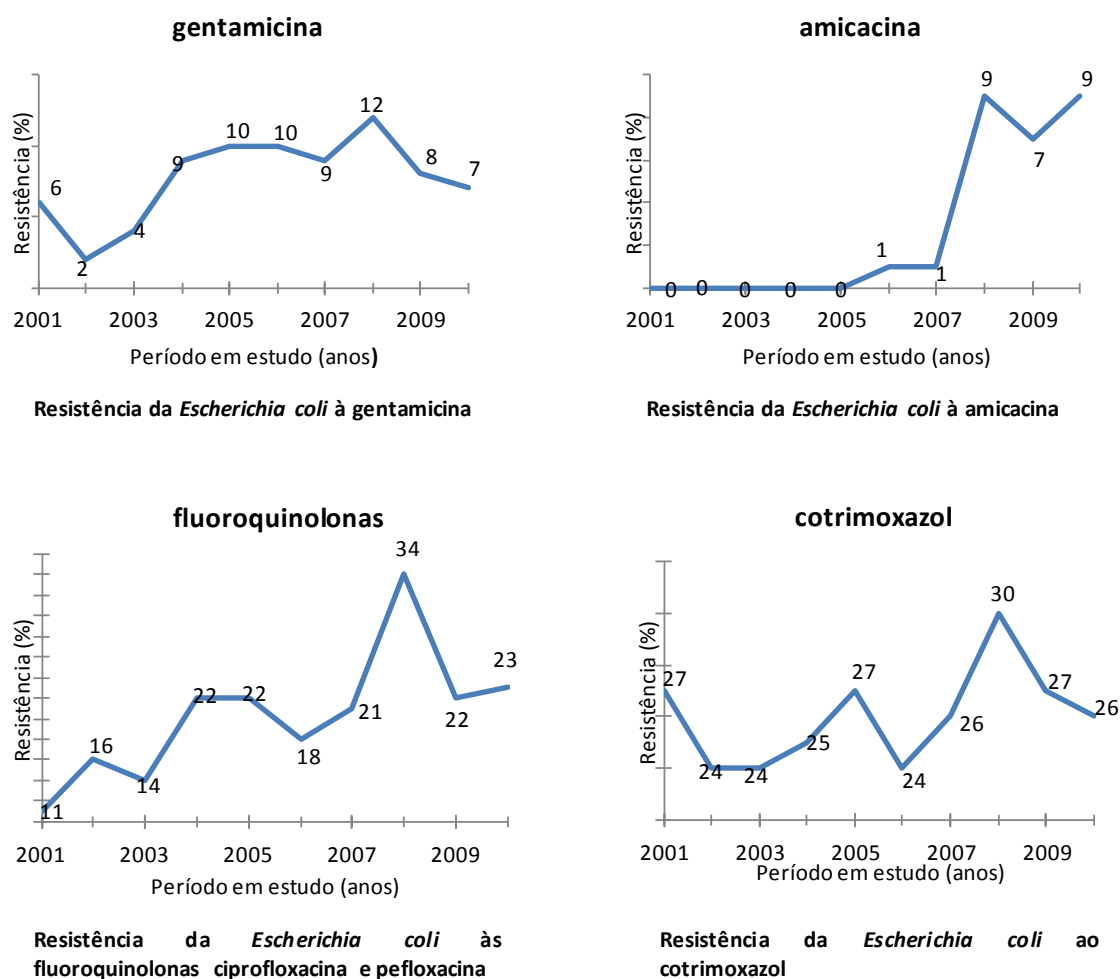


Figura 28 - Resistência da *Escherichia coli* à gentamicina, ampicilina, fluoroquinolonas ciprofloxacina e pefloxacina e cotrimoxazol no período 2001-2010.

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à gentamicina (aminoglicosídeo) no período 2001-2010 (**Figura 28**), verifica-se que este subiu ligeiramente ao longo do período em estudo, apesar de algumas oscilações, sendo um baixo nível de resistência, pelo que a gentamicina e demais aminoglicosídeos ainda podem

ser usados para um tratamento eficaz de infeções por *Escherichia coli*. É de salientar que o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* à gentamicina em 2001 era igual ao valor nacional e superior ao valor do sistema europeu EARSS, que em 2002, 2003, 2007 e 2010 era inferior ao valor europeu e ao valor nacional, que em 2004, 2005, 2006, 2008 era superior ao valor europeu mas inferior ao valor nacional, e que em 2009 era igual ao valor europeu e inferior ao nacional, pelo que os resultados da resistência da espécie *Escherichia coli* à gentamicina no HIP no período 2001-2010 são positivos no contexto nacional e europeu (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Escherichia coli* à amicacina (aminoglicosídeos) no período 2001-2010 (**Figura 28**), observa-se que este aumentou ao longo do período em estudo, apesar de nos cinco primeiros anos não se ter registado qualquer resistência, sendo que os valores de resistência ainda são reduzidos, pelo que este agente ainda pode ser usado de modo eficaz para o tratamento de infeções causadas por *Escherichia coli*. Considerando o resultado de um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China relativo à resistência da bactéria *Escherichia coli* em 2004-2005, é possível verificar que a resistência da bactéria *Escherichia coli* à amicacina no HIP nos anos de 2004 e 2005 é inferior ao resultado do estudo referido acima, o que corrobora os resultados positivos relativos à resistência da bactéria *Escherichia coli* aos aminoglicosídeos apresentados pelo HIP (Xiao et al. 2008).

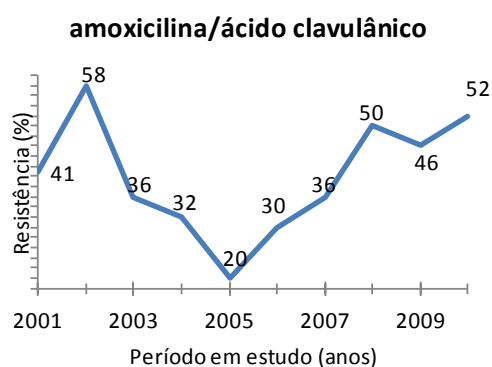
Relativamente ao gráfico que representa a evolução da resistência da bactéria *Escherichia coli* às fluoroquinolonas (pefloxacina e ciprofloxacina) ao longo do período em estudo (**Figura 28**), verifica-se que esta aumentou consideravelmente ao longo deste período, apesar de ainda apresentar valores relativamente baixos, pelo que estes agentes ainda poderão ser usados eficazmente no tratamento da maioria das infeções por *Escherichia coli*. É de referir que o nível de resistência da bactéria *Escherichia coli* às fluoroquinolonas em 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2009 e 2010 era superior ao valor do sistema europeu EARSS mas inferior ao valor nacional, que em 2006 era igual ao valor europeu e inferior ao nacional, que em 2007 era inferior ao valor europeu e ao valor nacional, e que em 2008 era superior ao valor europeu e ao valor nacional, pelo que se verifica que os resultados da resistência da bactéria *Escherichia coli* às fluoroquinolonas

no HIP no período 2001-2010 são positivos no contexto nacional, embora no contexto europeu sejam negativos (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

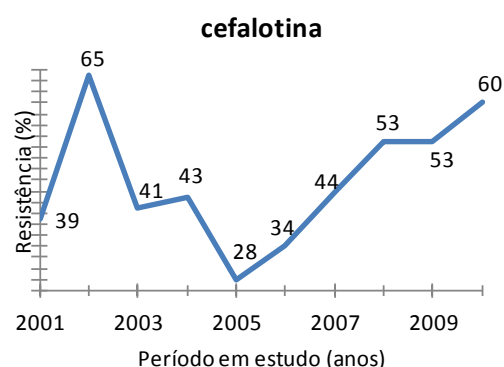
Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Escherichia coli* ao cotrimoxazol no período em estudo (**Figura 28**), verifica-se que este diminuiu ligeiramente ao longo deste período, sendo que os valores de resistência são ainda relativamente baixos, pelo que este antibiótico pode ainda ser usado para o tratamento eficaz da maioria das infeções causadas pela espécie *Escherichia coli*, embora o seu uso deva ser moderado para evitar o desenvolvimento de novas resistências. Considerando os dados de um estudo realizado pela rede de hospitais espanhóis que participam no sistema europeu EARSS publicado em 2005, verifica-se que os valores da resistência da espécie *Escherichia coli* ao cotrimoxazol nos anos 2001, 2002 e 2003 no HIP são consideravelmente inferiores ao resultado da resistência da espécie *Escherichia coli* ao cotrimoxazol no estudo acima referido no período 2001-2003, pelo que se verifica que, pelo menos nos três primeiros anos do estudo, a prevalência da resistência da espécie *Escherichia coli* ao cotrimoxazol no HIP é francamente positiva face aos resultados observados em Espanha (Oteo et al. 2005).

#### **5.2.4 Resistência microbiana na espécie *Klebsiella pneumoniae***

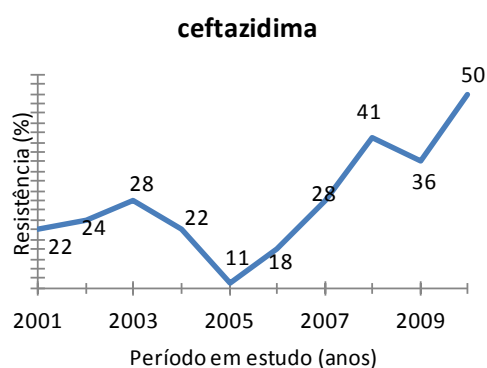
Os resultados das resistências microbianas da espécie *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos amoxicilina/ácido clavulânico e piperacilina/tazobactam (penicilinas semissintéticas e inibidores de  $\beta$ -lactamases), cefalotina e ceftazidima (cefalosporinas), gentamicina e amicacina (aminoglicosídeos), fluoroquinolonas ciprofloxacina e levofloxacina, e cotrimoxazol (inibidor da síntese de ácido fólico) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.



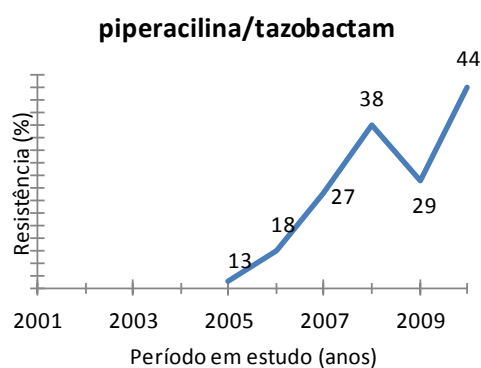
Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à amoxicilina/ácido clavulânico



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à cefalotina



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à ceftazidima



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à piperacilina/tazobactam

Figura 29 - Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à amoxicilina/ácido clavulânico, cefalotina, ceftazidima e piperacilina/tazobactam no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à amoxicilina/ácido clavulânico no período 2001-2010 (**Figura 29**), observa-se que ocorreu um aumento do nível de resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* a este agente, que no último ano do período em estudo (2010) era já superior a 50%, pelo que a eficácia da amoxicilina/ácido clavulânico no tratamento de infeções por *Klebsiella pneumoniae* foi seriamente reduzida. É de referir que os dados da resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à amoxicilina/ácido clavulânico nos anos de 2004 e 2005 são significativamente inferiores ao resultado de um estudo da Rede Nacional de Investigação das Resistências Antimicrobianas da China relativo à resistência da espécie *Klebsiella*

*pneumoniae* em 2004-2005, apesar de no ano de 2006 o resultado ser significativamente superior ao verificado em 2006 num hospital de Islamabad, no Paquistão, pelo que se verifica que o HIP apresenta bons resultados em 2004 e 2005 quando comparado com os resultados obtidos na China nos mesmos anos, enquanto que apresenta um mau resultado em 2006 quando comparado com o resultado obtido nesse mesmo ano no hospital do Paquistão referido acima (Xiao et al. 2008; Amin et al. 2009).

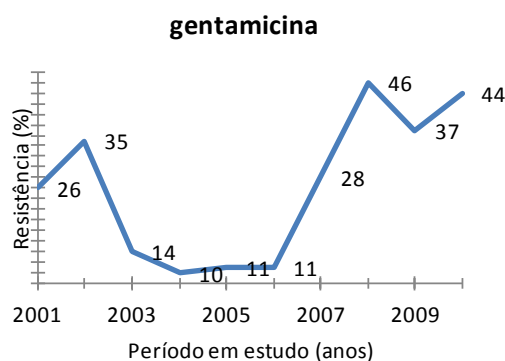
Considerando o gráfico que representa a resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à cefalotina (cefalosporina de 1ª geração) no período 2001-2010 (**Figura 29**), observa-se que ocorreu um aumento pronunciado da resistência deste microrganismo à cefalotina ao longo do período em estudo, com uma oscilação muito acentuada logo nos primeiros anos do estudo, sendo que os valores de resistência observados em 2002 e nos últimos anos do período em estudo são consideravelmente elevados, pelo que este antibiótico e demais cefalosporinas de 1ª geração já não serão uma opção terapêutica eficaz para a maioria das infeções causadas pela bactéria *Klebsiella pneumoniae*.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à ceftazidima (cefalosporina de 3ª geração) no período 2001-2010 (**Figura 29**), observa-se que este aumentou acentuadamente ao longo do período em estudo (provavelmente devido, pelo menos em parte, à emergência das enzimas ESBL CTX-M), tendo atingido os 50% no último ano do período em estudo, pelo que se conclui que a eficácia da ceftazidima e demais cefalosporinas de terceira geração no tratamento de infeções causadas por *Klebsiella pneumoniae* está seriamente comprometida. Considerando os valores do sistema europeu EARSS relativos à resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* às cefalosporinas de terceira geração, verifica-se que o valor da resistência desta espécie à ceftazidima no HIP era, em 2005, inferior ao valor europeu, não existindo dados nacionais disponíveis nesse ano, e que em 2006, 2007, 2008, 2009 e 2010 era claramente superior ao valor europeu e nacional, pelo que os resultados da resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à ceftazidima no HIP são negativos quando comparados com os resultados a nível nacional e europeu (EARSS 2002; EARSS 2003; EARSS 2004; EARSS 2005; EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

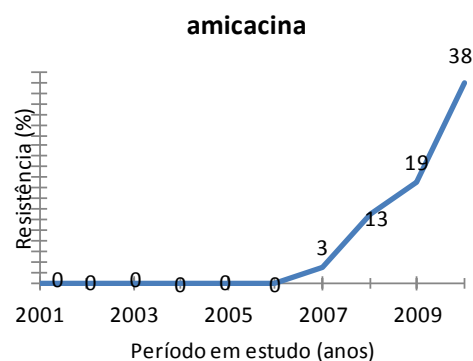
Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Klebsiella*

*pneumoniae* à piperacilina/tazobactam (penicilina semissintética e inibidor de  $\beta$ -lactamases) no período em estudo (**Figura 29**), verifica-se que este aumentou pronunciadamente entre 2005 (primeiro ano do qual dispomos de dados) e 2010 (último ano do estudo), tendo superado os 40% no último ano do estudo, pelo que a eficácia deste antibiótico no tratamento de infeções por *Klebsiella pneumoniae* terá sofrido uma séria redução, dado que quase metade destas infeções por *Klebsiella pneumoniae* será resistente ao tratamento com piperacilina/tazobactam. Considerando os dados de um estudo realizado num hospital dos Estados Unidos relativos à resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à piperacilina/tazobactam no período 2001-2006, verifica-se que os valores de resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* a este agente no HIP nos anos de 2005 e 2006 eram inferiores aos dados do estudo supracitado nesses mesmos anos, pelo que, pelo menos nesses dois anos, os dados do HIP eram melhores que os dados verificados nesse estudo (Bosso et al. 2010).

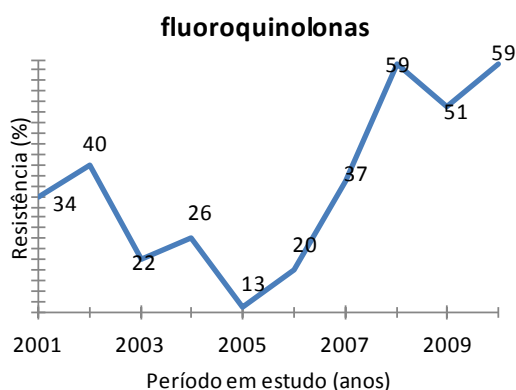
Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à gentamicina (aminoglicosídeo) no período 2001-2010 (**Figura 29**), verifica-se que o nível de resistência deste microrganismo à gentamicina ao longo deste período aumentou consideravelmente, tendo ultrapassado os 40% em 2008 e 2010, pelo que a eficácia deste agente no tratamento de infeções por *Klebsiella pneumoniae* diminuiu seriamente. Considerando os dados do sistema EARSS relativos à resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* aos aminoglicosídeos, verifica-se que o nível de resistência deste microrganismo a estes agentes no HIP era em 2005 (primeiro ano do qual existem dados europeus) inferior ao valor europeu, não existindo dados nacionais disponíveis nesse ano, que em 2006 era inferior ao valor europeu e ao valor nacional, e que em 2007, 2008, 2009 e 2010 era claramente superior ao valor europeu e ao valor nacional, pelo que se conclui que em 2005 e 2006 os resultados do HIP relativos à resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* à gentamicina eram positivos relativamente aos resultados nacionais e europeus disponíveis, situação que se inverteu radicalmente no período de 2007 a 2010, em que os resultados do HIP relativos à resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* passaram a ser bastante superiores e, por consequência, mais graves e preocupantes que os resultados a nível nacional e europeu (EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).



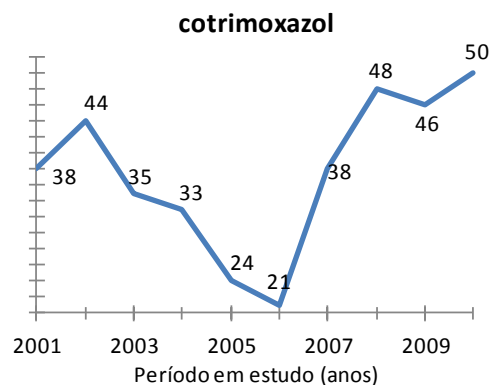
Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à gentamicina



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à amicacina



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* às fluoroquinolonas ciprofloxacin e pefloxacin



Resistência da *Klebsiella pneumoniae* ao cotrimoxazol

Figura 30 - Resistência da *Klebsiella pneumoniae* à gentamicina, amicacina, fluoroquinolonas ciprofloxacin e pefloxacin e cotrimoxazol no período 2001-2010.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina (aminoglicosídeo) no período em estudo (**Figura 30**), verifica-se que não existia qualquer resistência a este microrganismo de 2001 até 2006, tendo a resistência aumentado exponencialmente entre 2006 e 2010, aproximando-se dos 40%, o que é uma tendência preocupante, uma vez que ocorreu uma transição muito rápida entre uma situação em que não existiam quaisquer resistências a este agente até uma situação em que o nível de resistência representa uma diminuição muito significativa da eficácia clínica da amicacina no tratamento de infeções por *Klebsiella pneumoniae*, aproximando-se dos valores de resistência verificados em relação ao outro agente da classe dos aminoglicosídeos, a gentamicina, o que pode significar a limitação das alternativas



terapêuticas disponíveis para o tratamento das infecções por *Klebsiella pneumoniae*. Considerando os resultados do estudo TEST («Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial») relativos à resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina na Europa no período de 2004 a 2006, verifica-se que nesses anos o valor da resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina no HIP era inferior ao resultado do estudo supracitado, não existindo qualquer resistência à amicacina (Reinert et al. 2007). Por outro lado, considerando o resultado da resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina de um estudo realizado em hospitais do Canadá em 2008, verifica-se que neste ano o valor de resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina no HIP era muito superior ao resultado do estudo referido acima, o que está de acordo com o grande aumento da resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* à amicacina observado no HIP entre 2007 e 2010 (Zhanel et al. 2010).

Considerando o gráfico que representa a evolução da resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* às fluoroquinolonas (pefloxacina e ciprofloxacina) no período em estudo (**Figura 30**), verifica-se que ocorreu um aumento significativo da resistência da espécie *Klebsiella pneumoniae* a estes agentes, atingindo um valor próximo dos 60% em 2008 e em 2010, último ano do período em estudo, apesar de uma diminuição acentuada da resistência entre 2002 e 2005, pelo que estes antibióticos não serão eficazes no tratamento da maioria das infecções causadas pela espécie *Klebsiella pneumoniae*. Considerando os dados do sistema europeu EARSS, observa-se que o nível de resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* às fluoroquinolonas no HIP era em 2005 (primeiro ano do qual existem dados europeus) inferior ao valor europeu, não existindo dados nacionais disponíveis nesse ano, que em 2006 era inferior ao valor europeu e igual ao valor nacional, que em 2007, 2008, 2009 e 2010 era significativamente superior ao valor europeu e ao valor nacional, pelo que se verifica que, apesar de em 2005 e 2006 o HIP ter apresentado valores reduzidos de resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* às fluoroquinolonas, mais reduzidos do que os valores a nível europeu, nos últimos quatro anos do estudo a resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* a estes agentes aumentou muito significativamente, atingindo valores preocupantes, principalmente tendo em conta que são consideravelmente superiores aos valores a nível nacional e europeu para esses anos (EARSS 2006; EARSS 2007; EARSS 2008; EARSS 2009; EARSS 2010; ECDC 2011).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria

*Klebsiella pneumoniae* ao cotrimoxazol ao longo do período em estudo (**Figura 30**), observa-se que este aumentou ao longo deste período, apesar de entre 2002 e 2006 ter havido um decréscimo, seguido de um aumento exponencial entre 2006 e 2008, sendo que a resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* ao cotrimoxazol em 2010 atingiu os 50%, pelo que a eficácia clínica deste antibiótico no tratamento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* está seriamente comprometida. Considerando os dados do estudo do Programa Nacional de Vigilância da Resistência microbiana da Coreia do Sul de 2004, verifica-se que neste ano o nível de resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* ao cotrimoxazol no HIP em 2004 era inferior ao observado nesse mesmo ano na Coreia do Sul, pelo que se conclui que em 2004 o resultado da resistência da bactéria *Klebsiella pneumoniae* ao cotrimoxazol foi um bom resultado quando comparado com os dados nacionais da Coreia do Sul (Lee et al. 2006).

#### **5.2.5 Resistência microbiana na espécie *Haemophilus influenza***

Os resultados das resistências microbianas da espécie *Haemophilus influenza* aos antibióticos ampicilina (penicilina semissintética), cefaclor, cefalotina e cefuroxima (cefalosporinas), e cotrimoxazol (inibidor da síntese de ácido fólico) estão representados nos gráficos apresentados nesta secção.

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* à ampicilina (penicilina semissintética) no período 2001-2010 (**Figura 31**), verifica-se que ocorreu uma diminuição considerável da resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* a este agente ao longo do período em estudo, tendo ocorrido uma oscilação muito pronunciada entre 2003 e 2005, sendo que os valores da resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* à ampicilina observados neste período são reduzidos, particularmente em 2004 e nos dois últimos anos do estudo. Deste modo, este agente e demais penicilinas semissintéticas são ainda opções terapêuticas viáveis para o tratamento de infecções causadas por *Haemophilus influenza*, embora devam ser utilizados de forma adequada para evitar o aumento das resistências. Considerando os dados de um estudo de 2004 do Programa Nacional de Vigilância da Resistência microbiana da Coreia do Sul, verifica-se que o resultado da resistência microbiana da bactéria *Haemophilus influenza* à ampicilina em 2004 no HIP é muito inferior ao resultado

referido no estudo supracitado, o que reforça os bons resultados apresentados pelo HIP relativamente à resistência da bactéria *Haemophilus influenza* à ampicilina (Lee et al. 2006).

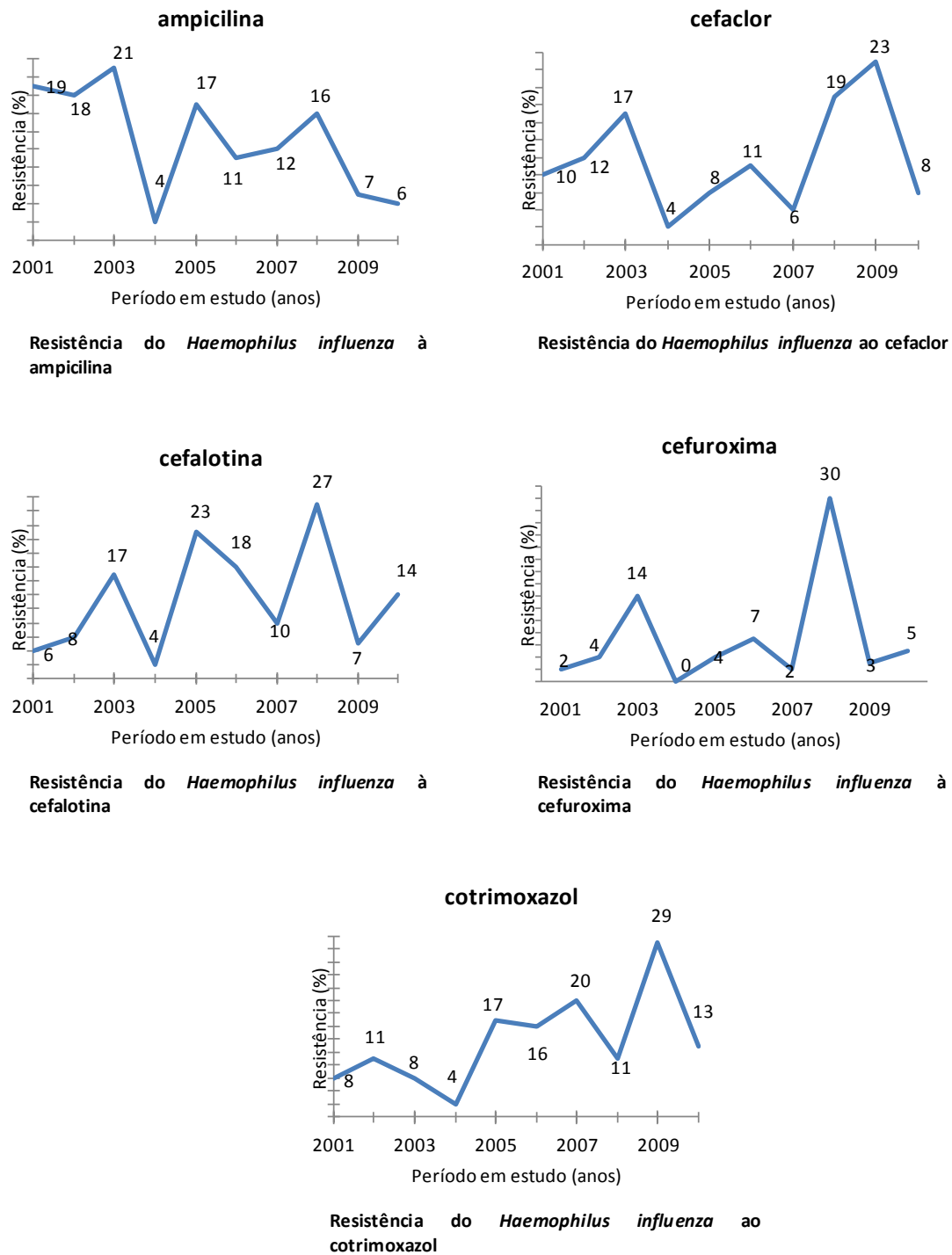


Figura 31 - Resistência do *Haemophilus influenza* à ampicilina, cefaclor, cefalotina, cefuroxima e cotrimoxazol no período 2001-2010.

Considerando os dados do IMS relativos à venda de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, verifica-se que não existe nenhuma relação linear entre o consumo de penicilinas semissintéticas e a resistência da bactéria *Haemophilus influenza* à ampicilina, o que se poderá dever a fatores como a utilização de penicilinas na pecuária e na medicina veterinária, embora se deva ter em consideração que estes dados apresentam limitações importantes referidas anteriormente (Aryal 2001; Schwarz et al. 2001; Hayes et al. 2004).

Relativamente ao gráfico que representa o nível de resistência da bactéria *Haemophilus influenza* ao cefaclor (cefalosporina de 1ª geração) no período em estudo (**Figura 31**), verifica-se que este diminuiu ao longo deste período, apesar de algumas oscilações pronunciadas, sendo que os valores de resistência da bactéria *Haemophilus influenza* ao cefaclor são reduzidos, pelo que este ainda pode ser usado de forma eficaz para o tratamento de infeções causadas por *Haemophilus influenza*. Considerando o resultado de um estudo realizado num hospital de Istambul, na Turquia, no período 2003-2006, relativo à resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* ao cefaclor, verifica-se que os dados da resistência deste microrganismo ao cefaclor do HIP no período 2003-2006 foram significativamente superiores ao resultado observado no estudo supracitado, apesar de os valores da resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* ao cefaclor no HIP serem reduzidos nestes anos (Ilki et al. 2010).

Considerando o gráfico que representa o nível de resistência da espécie *Haemophilus influenza* à cefalotina (cefalosporina de 1ª geração) no período em estudo (**Figura 31**), observa-se que este subiu significativamente ao longo deste período, tendo existido algumas oscilações muito acentuadas, sendo que os valores de resistência observados nos dois últimos anos são ainda reduzidos, pelo que este antibiótico pode ainda ser usado para o tratamento eficaz da maioria das infeções por *Haemophilus influenza*.

Relativamente ao gráfico que representa a resistência da espécie *Haemophilus influenza* à cefuroxima (cefalosporina de 2ª geração) no período 2001-2010 (**Figura 31**), verifica-se que esta aumentou ao longo deste período, apesar de os seus valores serem, com exceção de uma oscilação muito acentuada entre 2007 e 2009, ainda bastante reduzidos. Deste modo, este antibiótico e demais cefalosporinas de 2ª geração são ainda uma opção terapêutica viável para o tratamento da maioria das infeções por *Haemophilus influenza*.

Considerando os resultados de um estudo realizado na área de saúde de Zamora em Espanha relativos à resistência da espécie *Haemophilus influenza* à cefuroxima entre 2001 e 2005, observa-se que o nível de resistência deste microrganismo à cefuroxima no HIP nestes anos era, à exceção do ano de 2004, superior aos valores apresentados no estudo referido acima, pelo que, apesar dos resultados da resistência da espécie *Haemophilus influenza* à cefuroxima no HIP serem em geral bastante positivos, não são tão positivos como os verificados na área de saúde de Zamora, em Espanha nos anos de 2001 a 2005 (Díaz et al. 2009).

Considerando o gráfico que representa a resistência da espécie *Haemophilus influenza* ao cotrimoxazol (inibidor da síntese de ácido fólico) no período 2001-2010 (**Figura 31**), observa-se que esta aumentou ao longo deste período, apesar de os valores da resistência da espécie *Haemophilus influenza* ao cotrimoxazol serem ainda relativamente reduzidos, pelo que este antibiótico é ainda uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da maioria das infeções causadas por *Haemophilus influenzae*. Considerando os dados de um Programa de Vigilância da Resistência Microbiana das Filipinas relativos à resistência da bactéria *Haemophilus influenza* ao cotrimoxazol nos anos de 2009 e 2010, verifica-se que nesses anos o nível de resistência deste microrganismo ao cotrimoxazol no HIP era significativamente inferior ao observado no estudo supracitado, o que corrobora os bons resultados obtidos pelo HIP relativamente à resistência do microrganismo *Haemophilus influenza* ao cotrimoxazol (Sia et al. 2011).

### 5.3. Análise das resistências de vários organismos a um dado antibiótico

Tendo em conta que frequentemente resistências a determinados antibióticos são transmitidas entre diferentes espécies bacterianas, analisaram-se os perfis de resistências de diferentes espécies bacterianas a determinados antibióticos com o objectivo de verificar se existiam tendências semelhantes de aumento ou diminuição da resistência a um mesmo antibiótico em várias espécies e se, desse modo, poderá ter ocorrido transmissão horizontal de resistências entre várias espécies.

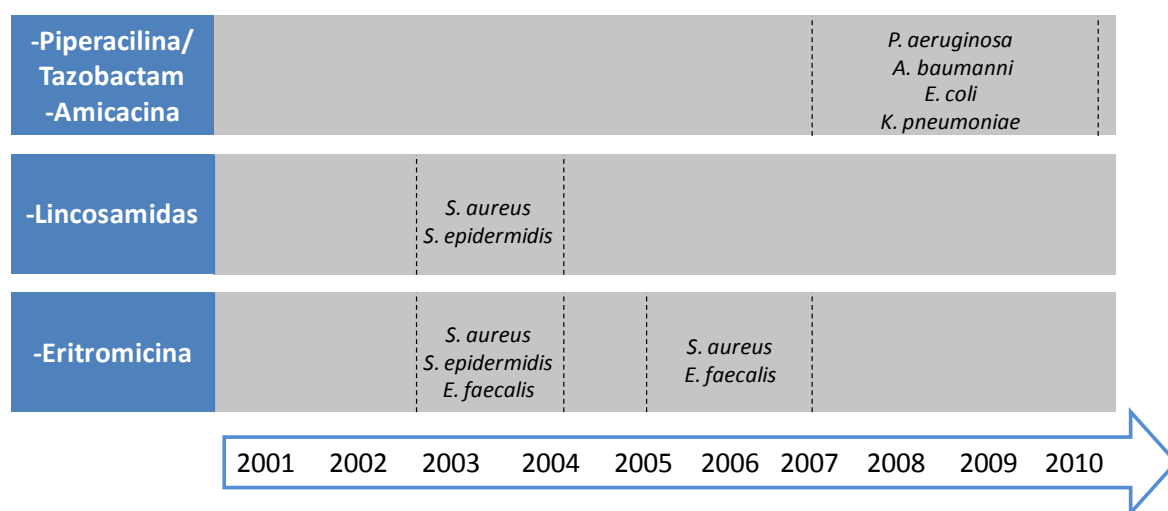


Figura 32 – Análise das tendências semelhantes de aumento ou diminuição da resistência a um mesmo antibiótico em várias espécies.

É interessante notar que a resistência à eritromicina aumentou significativamente entre 2003 e 2004 em três espécies diferentes (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus faecalis*). Por sua vez, a resistência à eritromicina aumentou significativamente entre 2005 e 2007 e diminuiu significativamente entre 2004 e 2005 em duas espécies diferentes (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*). O aumento entre 2003 e 2004 poderá ter-se devido à ocorrência de novas mutações e/ou transferência de genes de resistência aos macrólidos entre estas três espécies no ano de 2004, os quais poderão ter sofrido uma diminuição da sua frequência no ano seguinte (principalmente nas espécies *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*) como resultado da sua eliminação de reservatórios hospitalares e da diminuição da sua propagação devido a um melhor controlo de infecções hospitalares. Por sua vez, em 2006 e 2007 voltou a existir um aumento considerável da resistência à eritromicina nas espécies *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, o que poderá ter resultado de novas mutações e/ou da transferência

de genes de resistência aos macrólidos com subsequente pressão selectiva exercida pelo uso de antibióticos.

É de referir também que a resistência às lincosamidas entre 2003 e 2004 e entre 2007 e 2008 aumentou consideravelmente nas espécies *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, o que poderá estar relacionado com o aparecimento de novas mutações espontâneas conferindo resistência a estes antibióticos e/ou à transferência horizontal de genes de resistência às lincosamidas entre estas duas espécies nos anos de 2004 e 2008. Esta situação verifica-se também em relação às resistências à piperacilina/tazobactam e à amicacina no período de 2007 a 2010 nas espécies *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

## 6. Conclusão

A resistência microbiana aos antibióticos é hoje um dos maiores problemas de saúde pública à escala global, existindo o risco do regresso a uma era pré-antibiótica, em que um número muito maior de pessoas morria em consequência de doenças infecciosas (OMS 2005). É de notar que Portugal é, a nível europeu, um país que apresenta percentagens de resistência microbiana aos antibióticos elevadas a par de um consumo de antibióticos elevado (Bronzwaer et al. 2002; Ramalhinho et al. 2010).

Os resultados das resistências microbianas no HIP não seguem uma tendência geral respeitante às diferentes espécies bacterianas estudadas, pelo que se observa que em algumas espécies bacterianas existiram resultados negativos para a generalidade dos antibióticos incluídos no estudo, principalmente quando comparados com dados nacionais e internacionais, como as espécies *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter baumannii*, enquanto que em outras espécies bacterianas, como as espécies *Escherichia coli* e *Streptococcus pneumoniae*, verificou-se o contrário. É importante ter presente que, mesmo nas infeções causadas por espécies que são suscetíveis à maioria dos antibióticos, deve-se usar os antibióticos de forma racional, apenas para situações em que eles são realmente necessários, de modo a minimizar o risco de aparecimento de novas resistências microbianas.

A existência de tendências de aumento ou diminuição da resistência a dados antibióticos semelhantes em espécies diferentes evidencia que o desenvolvimento de resistências aos antibióticos depende de uma relação estreita entre o aparecimento de mutações conferindo resistência aos antibióticos e subsequente transferência horizontal desses genes para outras espécies e a pressão selectiva gerada pelo uso de antibióticos, a qual selecciona as variantes genéticas que conferem maior resistência aos antibióticos e que por esse motivo conferem uma vantagem evolutiva às bactérias que as possuem.

Considerando a relação forte entre um consumo de antibióticos elevado e o desenvolvimento de resistências microbianas, não se verificou uma relação linear entre os dados do IMS relativos ao consumo de antibióticos no concelho de Aveiro no período 2003-2010 e as resistências de diferentes espécies bacterianas a diversas classes de antibióticos nesse período, o que se poderá dever a outros fatores, como a utilização de



antibióticos como promotores de crescimento dos animais de consumo na pecuária e como a utilização de antibióticos na medicina veterinária, com consequente criação de reservatórios de bactérias resistentes aos antibióticos no ambiente (Aryal 2001; Schwarz et al. 2001). No entanto, deve ter-se em consideração que estes dados apresentam algumas limitações, como o facto de apenas incluírem medicamentos de uso ambulatorio, o que faz com que estes números não traduzam de forma totalmente fiel o consumo de antibióticos na população, subvalorizando desse modo o impacto da utilização de antibióticos na medicina humana no desenvolvimento das resistências microbianas. Deve-se então considerar a resistência microbiana um problema transversal a várias áreas como a medicina humana e veterinária e a produção animal, pelo que deve ser adotada uma abordagem integrada que englobe todas essas áreas, no sentido de reduzir e racionalizar o uso de antibióticos, para combater o flagelo da resistência microbiana.

## Referências bibliográficas

- Adriaenssens, N., S. Coenen, et al. (2011). "European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009)." Journal of Antimicrobial Chemotherapy **66**(suppl 6): vi3-vi12.
- Amin, A., P. B. Ghumro, et al. (2009). "Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* isolated from a Tertiary Care Hospital in Pakistan." Malaysian Journal of Microbiology **5**(2): 81-86.
- Arias, C. A., G. A. Contreras, et al. (2010). "Management of multidrug-resistant enterococcal infections." Clin Microbiol Infect **16**(6): 555-562.
- Aryal, S. (2001). "Antibiotic Resistance: A Concern to Veterinary and Human Medicine." Nepal Agric. Res. J. **4**(4&5): 66-70.
- Barberan, J. (2006). "Management of infections of osteoarticular prosthesis." Clin Microbiol Infect **12** Suppl 3: 93-101.
- Barbosa, T. M. and S. B. Levy (2000). "The impact of antibiotic use on resistance development and persistence." Drug Resistance Updates **3**: 303-311.
- Bartlett, J. G. (2011, March 15, 2011). "Staphylococci, coagulase negative." from [http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/view/Johns Hopkins ABX Guide/540517/all/Staphylococci\\_coagulase\\_negative](http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540517/all/Staphylococci_coagulase_negative).
- Bayer. (1999). "History of Antimicrobial Therapy." 2012.
- BBC. (2012). "History - Alexander Flemming (1881-1955)." 2012.
- Bisson, G., N. O. Fishman, et al. (2002). "Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence." Infect Control Hosp Epidemiol **23**(5): 254-260.
- Blum, R. A. and K. A. Rodvold (1987). "Recognition and importance of *Staphylococcus epidermidis* infections." Clin Pharm **6**(6): 464-475.
- Bosso, J. A., P. D. Mauldin, et al. (2010). "The association between antibiotic use and resistance: the role of secondary antibiotics." European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases **29**(9): 1125-1129.
- Bronzwaer, S. L. A. M., O. Cars, et al. (2002). "The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe." Emerg Infect Dis: 278-282.
- Brunton, L., K. Parker, et al. (2008). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, The McGraw-Hill Companies.
- Bukhari, M. (2004). Student presentation on *Staphylococcus epidermidis*, University of Connecticut-Department of Molecular and Cell Biology. 2012.
- CDC. (2010). "Laboratory Detection of Oxacillin/Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." 2012, from <http://www.cdc.gov/mrsa/lab/lab-detection.html>.
- Chemical Heritage Foundation. (2010). "Gerhard Domagk." 2012, from <http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/>.
- Clardy, J., M. A. Fischbach, et al. (2009). "The natural history of antibiotics." Curr Biol **19**(11): R437-441.
- CLSI (2006). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Ninth Edition.
- CLSI (2007). Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement, Clinical and Laboratory Standards Institute. **M100-S17**.
- CLSI (2009a). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Clinical and Laboratory Standards Institute. **M100-S19**.
- CLSI (2009b). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline - Third Edition, Clinical and Laboratory Standards Institute. **M39-A3**.
- CLSI (2011). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, Clinical and Laboratory Standards Institute. **M100-S21**.
- College, H. (2012). "Contagion Historical Views of Diseases and Epidemics." Harvard University Library Open Collections Program. 2012.
- Conceição, N., C. Oliveira, et al. (2011). "Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterococci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **44**(2): 177-181.

- Cornaglia, G., W. Hryniewicz, et al. (2004). "European recommendations for antimicrobial resistance surveillance." *Clin Microbiol Infect* **10**(4): 349-383.
- Crossley, K. B., G. L. Archer, et al. (2009). *Staphylococci in Human Disease*. Wiley-Blackwell, Wiley-Blackwell.
- Cruciani, M. and D. Bassetti (1994). "The fluoroquinolones as treatment for infections caused by Gram-positive bacteria." *J. Antimicrob. Chemother.* **33** (3): 403-417.
- Davis, C. P. (1996, 2012). "MRSA Infection."
- DGS (2009). Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos, Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde do Governo de Portugal
- Díaz, A., C. Ochoa, et al. (2009). "Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora." *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **27**(3): 153-159.
- Dorobat, O. M., I. Badicut, et al. (2010). "[Antibiotic resistance of Gram-positive cocci isolated in 2008]." *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* **55**(2): 83-92.
- Dowzicky, M. J. (2011). "Susceptibility to Tigecycline and Linezolid Among Gram-Positive Isolates Collected in the United States as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Between 2004 and 2009." *Clinical Therapeutics* **33**(12): 1964-1973.
- Duckworth, G. J., J. L. Lothian, et al. (1988). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of an outbreak in a London teaching hospital." *J Hosp Infect* **11**(1): 1-15.
- EARSS (2002). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2001, European Commission.
- EARSS (2003). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2002, European Commission.
- EARSS (2004). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2003, European Commission.
- EARSS (2005). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2004, European Commission.
- EARSS (2006). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2005, European Commission.
- EARSS (2007). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2006, European Commission.
- EARSS (2008). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007, European Commission.
- EARSS (2009). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2008, European Commission.
- EARSS (2010). European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2009.
- ECDC (2011). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010. Stockholm.
- ESAC (2010). European Surveillance of Antimicrobial Consumption Yearbook 2009. European Centre for Disease Prevention and Control.
- Everett, D. B., M. Mukaka, et al. (2011). "Ten years of surveillance for invasive *Streptococcus pneumoniae* during the era of antiretroviral scale-up and cotrimoxazole prophylaxis in Malawi." *Plos One* **6**(3): e17765.
- Farlex. (2011). "Antibiotics." *The Free Dictionary by Farlex - Medical Dictionary*, from <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/>.
- Ferech, M., S. Coenen, et al. (2006). "European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **58**(2): 401-407.
- Ferrara, A., G. Grassi, et al. (1989). "Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics." *J Antimicrob Chemother* **24 Suppl A**: 239-250.
- Forbes, B. A., D. F. Sahm, et al. (2007). *Diagnostic Microbiology*, Mosby Elsevier.
- Gales, A. C., R. N. Jones, et al. (2006). "Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004)." *Clin Microbiol Infect* **12**(4): 315-321.
- Ghoshal, U., A. Garg, et al. (2006). "Emerging vancomycin resistance in enterococci in India." *Indian J Pathol Microbiol* **49**(4): 620-622.
- Goossens, H., M. Ferech, et al. (2005). "Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study." *Lancet* **365**: 579-587.

- Gould, I. M. (2008). "The epidemiology of antibiotic resistance." Int J Antimicrob Agents **32 Suppl 1**: S2-9.
- Grundmann, H., K. P. Klugman, et al. (2011). "A framework for global surveillance of antibiotic resistance." Drug Resist Updat **14**(2): 79-87.
- Haque, N., M. S. Bari, et al. (2010). "Prevalence and antimicrobial resistance of methicillin resistant Staphylococcus epidermidis isolated at Mymensingh Medical College Hospital." Mymensingh Med J **19**(2): 163-169.
- Haque, N., M. A. Hossain, et al. (2009). "Antibiotic susceptibility pattern of Staphylococcus epidermidis." Mymensingh Med J **18**(2): 142-147.
- Hart, C. A. and S. Kariuki (1998). "Antimicrobial resistance in developing countries." BMJ **317**(7159): 647-650.
- Hawkey, P. M. (1998). "The origins and molecular basis of antibiotic resistance." BMJ **317**(7159): 657-660.
- Hawkey, P. M. (1998). "The origins and molecular basis of antibiotic resistance." BMJ **317**(7159): 657-660.
- Hawkey, P. M. (2008). "The growing burden of antimicrobial resistance." J Antimicrob Chemother **62 Suppl 1**: i1-9.
- Hawkey, P. M. and A. M. Jones (2009). "The changing epidemiology of resistance." J Antimicrob Chemother **64 Suppl 1**: i3-10.
- Hayashi, I. (2001). "Glycopeptides." Nihon Rinsho **59**(4): 761-770.
- Hayes, J. R., L. L. English, et al. (2004). "Multiple-antibiotic resistance of Enterococcus spp. isolated from commercial poultry production environments." Appl Environ Microbiol **70**(10): 6005-6011.
- Huang, C., J. E. Renew, et al. (2001). "Assessment of Potential Antibiotic Contaminants in Water and Preliminary Occurrence Analysis." Journal of Contemporary Water Research and Education **120**(1): 30-40.
- Ilki, A., P. Sagioglu, et al. (2010). "[Trends in antibiotic susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolates: four years follow up]." Mikrobiyol Bul **44**(2): 169-175.
- INFARMED, I. P. (2010). Prontuário Terapêutico, INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde; Ministério da Saúde.
- Jacoby, G. A. and A. A. Medeiros (1991). "More extended-spectrum beta-lactamases." Antimicrob Agents Chemother **35**(9): 1697-1704.
- Jarlov, J. O. (1999). "Phenotypic characteristics of coagulase-negative staphylococci: typing and antibiotic susceptibility." APMIS Suppl **91**: 1-42.
- Kaiser, F. H., K. A. Bienz, et al. (2005). Medical Microbiology. Stuttgart, New York, Thieme.
- Kapil, A. (2005). "The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate." Indian J Med Res **121**(2): 83-91.
- Klare, I., C. Konstabel, et al. (2003). "Occurrence and spread of antibiotic resistances in Enterococcus faecium." Int J Food Microbiol **88**(2-3): 269-290.
- Kuch, A., R. J. L. Willems, et al. (2012). "Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human Enterococcus faecalis isolates from Europe." Journal of Antimicrobial Chemotherapy **67**(3): 551-558.
- Leclercq, R. and P. Courvalin (1997). "Resistance to glycopeptides in enterococci." Clin Infect Dis **24**(4): 545-554; quiz 555-546.
- Lee, K., M. N. Kim, et al. (2011). "Further Increases in Carbapenem-, Amikacin-, and Fluoroquinolone-Resistant Isolates of Acinetobacter spp. and P. aeruginosa in Korea: KONSAR Study 2009." Yonsei Medical Journal **52**(5): 793-802.
- Lee, K., C. H. Lim, et al. (2006). "High prevalence of ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae and increase of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. in Korea: a KONSAR program in 2004." Yonsei Med J **47**(5): 634-645.
- Levinson, M. E. (2008). "Antibiotics." Merck Sharp & Dohme Corp. from <http://www.merckmanuals.com/home/infections/antibiotics/antibiotics.html>.
- Livermore, D. M. (1995). "Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance." Clin Microbiol Rev **8**(4): 557-584.
- Livermore, D. M. (2005). "Minimising antibiotic resistance." Lancet Infect Dis **5**(7): 450-459.
- Livermore, D. M., R. Canton, et al. (2007). "CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe." J Antimicrob Chemother **59**(2): 165-174.
- Medeiros, A. A. (1997). "Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics." Clin Infect Dis **24 Suppl 1**: S19-45.
- medmedia, g. (2000). "Antibiotics." <http://www.irishhealth.com/article.html?id=853>.
- Mendes, J. J. (2010). "Resistência Antibiótica no Staphylococcus Aureus; da Investigação Básica à Prática Clínica." Revista Portuguesa de Medicina Intensiva **17**(1): 11-15.

- Michel, M. and L. Gutmann (1997). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities." The Lancet **349**(9069): 1901–1906.
- Michelin, L., M. Lahude, et al. (2005). "Pathogenicity factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* associated with nosocomial infections occurring in intensive care units." Brazilian Journal of Microbiology **36**(1): 17-23.
- Monzon, M., C. Oteiza, et al. (2001). "Synergy of different antibiotic combinations in biofilms of *Staphylococcus epidermidis*." J Antimicrob Chemother **48**(6): 793-801.
- NCCLS (2002a). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline, National Committee for Clinical Laboratory Standards. **M39-A**.
- NCCLS (2002b). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement, National Committee for Clinical Laboratory Standards. **M100-S12**.
- Okeke, I. N., K. P. Klugman, et al. (2005). "Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment." Lancet Infect Dis **5**(9): 568-580.
- OMS (2005). La contención de la resistencia a los antimicrobianos: Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: 1-6
- OMS (2005). La contención de la resistencia a los antimicrobianos: Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos: 1-6
- OPSS (2011). Relatório de Primavera 2011 - Da depressão da crise para a governação prospetiva da saúde, Observatório Português dos Sistemas de Saúde.
- Oteo, J., E. Lazaro, et al. (2005). "Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain." Emerg Infect Dis **11**(4): 546-553.
- Paradisi, F., G. Corti, et al. (2001). "Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics." Med Clin North Am **85**(1): 1-17.
- Patel, S. N., A. McGeer, et al. (2011). "Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to Fluoroquinolones in Canada." Antimicrobial Agents and Chemotherapy **55**(8): 3703-3708.
- Peleg, A. Y., H. Seifert, et al. (2008). "*Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen." Clin Microbiol Rev **21**(3): 538-582.
- Pitout, J. D., B. L. Chow, et al. (2007). "Molecular epidemiology of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: emergence of VIM-2-producing isolates." J Clin Microbiol **45**(2): 294-298.
- Raad, I., A. Alrahwani, et al. (1998). "*Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents." Clin Infect Dis **26**(5): 1182-1187.
- Ramalhinho, I., J. Cabrita, et al. (2010). Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000 – 2007).
- Reinert, R. R., D. E. Low, et al. (2007). "Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline." J Antimicrob Chemother **60**(5): 1018-1029.
- Reyes, J., M. Hidalgo, et al. (2007). "Characterization of macrolide resistance in Gram-positive cocci from Colombian hospitals: a countrywide surveillance." Int J Infect Dis **11**(4): 329-336.
- Rubens, C. E., W. F. McNeill, et al. (1979). "Evolution of multiple-antibiotic-resistance plasmids mediated by transposable plasmid deoxyribonucleic acid sequences." J Bacteriol **140**(2): 713-719.
- Ruhe, J. J., T. Monson, et al. (2005). "Use of Long-Acting Tetracyclines for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Case Series and Review of the Literature." Clinical Infectious Diseases(40): 1429–1434.
- Sahm, D. F., M. K. Marsilio, et al. (1999). "Antimicrobial resistance in key bloodstream bacterial isolates: electronic surveillance with the Surveillance Network Database--USA." Clin Infect Dis **29**(2): 259-263.
- Satter, H. (2012). Paul Ehrlich, Encyclopedia Britannica. **2012**.
- Schwarz, S., C. Kehrenberg, et al. (2001). "Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production." International Journal of Antimicrobial Agents **17**(6): 431-437.
- Shannon, K. P. and G. L. French (2002). "Antibiotic resistance: effect of different criteria for classifying isolates as duplicates on apparent resistance frequencies." Journal of Antimicrobial Chemotherapy **49**(1): 201-204.
- Sia, S. B., C. C. Carlos, et al. (2011). The antimicrobial resistance surveillance program - Progress report summary (January - December 2010).
- Sukul, P. and M. Spiteller (2007). "Fluoroquinolone antibiotics in the environment." Rev Environ Contam Toxicol **191**: 131-162.
- Talaro, A. (2002). Foundations on Microbiology, The McGraw–Hill Companies.

- Teixeira, I. (2008). Consumo de Antimicrobianos em Portugal - Dia Europeu dos Antibióticos. O. d. M. e. P. d. Saúde. Lisboa, Observatório do Medicamento e Produtos de SaúdeI. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (NFMED, I.P)
- Torres, M. J., M. Blanca, et al. (2003). "Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics." Allergy **58**(10): 961-972.
- Uttley, A. H., R. C. George, et al. (1989). "High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections." Epidemiol Infect **103**(1): 173-181.
- Walsh, C. (2003). Antibiotics: actions, origins, resistance, American Society for Microbiology.
- Whitby, M. (1999). "Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." International Journal of Antimicrobial Agents **12**: S67-S71.
- WHO (2011). The World Medicines Situation 2011 - Rational Use of Antibiotics. World Health Organization: 2; 4-9.
- Wishart, D. (2005, February 14th). "Drug Bank - Open Data Drug & Drug Target Database." 2012, from <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00798>.
- Wishart, D. (2005, 14th February). "DrugBank - Open Data Drug & Drug Target Database." 2012, from <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00601>.
- Xiao, Y. H., J. Wang, et al. (2008). "Bacterial resistance surveillance in China: a report from Mohnarin 2004-2005." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **27**(8): 697-708.
- Zhanel, G. G., M. DeCorby, et al. (2010). "Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008)." Antimicrob Agents Chemother **54**(11): 4684-4693.
- Zucker, A. D. and M. Levy The Relationship Between Antimicrobial Consumption and Human Emerging Infectious Disease, Consortium for Conservation Medicine.

## Anexos

### Anexo 1

Tabela 5 - Vendas de diferentes classes de antibióticos no concelho de Aveiro entre 2003 e 2010, com base em dados fornecidos gentilmente pelo IMS.

Antibióticos (emblalagens)/anos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
penicilinas semisintéticas	30254	24.378	23509	22257	23651	24341	22742	21919
macrólidos	12103	8727	8262	7039	8341	9636	8162	6604
quinolonas	6832	6153	5750	5000	5004	4347	3874	3147

## Anexo 2

Tabela 6 - Perfis de resistência microbiana do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=151)	2002 (n=180)	2003 (n=230)	2004 (n=224)	2005 (n=237)	2006 (n=339)	2007 (n=335)	2008 (n=236)	2009 (n=257)	2010 (n=285)
penicilina-G	92	93	91	92	92	96	94	92	93	88
oxacilina MIC	58	42	36	50	40	62	64	57	64	61
eritromicina	55	46	44	54	43	60	61	59	64	60
lincosamidas	28	13	18	28	8	16	13	50	50	59
(clindamicina/ lincomicina)	n/a	n/a	n/a	28	8	16	n/a	n/a	n/a	n/a
fosfomicina	n/a	n/a	27	27	25	29	25	13	15	8
gentamicina	24	16	26	20	9	19	22	12	12	7
tobramicina	n/a	n/a	n/a	48	13	20	24	14	12	9
Fluroquinolonas	49	44	40	n/a	n/a	n/a	57	61	68	60
(ciprofloxacina/ ofloxacina)	n/a	n/a	n/a	76	63	61	n/a	n/a	n/a	n/a
moxifloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	49	57	51
levofloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	61	68	60
cotrimoxazol	23	15	23	21	6	15	18	10	11	6
rifampicina	14	7	7	12	5	10	14	10	10	7
Ácido fusídico	n/a	n/a	3	5	5	9	6	3	5	7
tetraciclina	25	25	24	23	10	18	24	11	11	17
tigeciclina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0
linezolida	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0	0	0	0
vancomicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
teicoplanina	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0	0	0	0
mupirocina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. As combinações ano/antibiótico para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).



## Anexo 3

Tabela 7 - Perfis de resistência microbiana do *Staphylococcus epidermidis* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=226)	2002 (n=292)	2003 (n=230)	2004 (n=229)	2005 (n=237)	2006 (n=324)	2007 (n=272)	2008 (n=262)	2009 (n=328)	2010 (n=285)
penicilina-G	87	87	86	92	90	90	93	92	93	90
oxacilina MIC	49	53	36	71	61	67	64	68	66	68
cotrimoxazol	27	34	40	43	34	37	29	27	29	23
eritromicina	52	58	44	72	65	68	70	73	75	74
Lincosamida (clindamicina/ lincomicina)	19	20	18	n/a	27	31	26	59	55	42
fosfomicina	37	39	41	48	34	46	27	19	18	16
gentamicina	38	33	26	47	32	40	34	38	42	39
tobramicina	n/a	n/a	n/a	52	40	50	43	44	44	44
rifampicina	9	12	7	14	6	7	7	9	8	6
ácido fusídico	33	36	39	57	49	56	57	59	62	60
fluroquinolonas (ciprofloxacina/ ofloxacina)	37	40	42	35	47	55	46	52	51	52
moxifloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	27	21	23
levofloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	46	52	53	52
mupirocina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	3	0
linezolid	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0	0	0	0
vancomicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
teicoplanina	n/a	n/a	0	0	0	0	0	0	0	4
tetraciclina	27	26	24	18	20	22	17	17	26	54
tigeciclina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0

É de referir que a cinzeno encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 4

Tabela 8 - Perfis de resistência microbiana do *Enterococcus faecalis* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=71)	2002 (n=76)	2003 (n=73)	2004 (n=83)	2005 (n=93)	2006 (n=92)	2007 (n=101)	2008 (n=125)	2009 (n=140)	2010 (n=133)
penicilina-G	10	7	3	2	7	8	3	20	30	19
ampicilina	6	n/a	2	1	n/a	n/a	0	19	30	19
imipenem	n/a	n/a	n/a	n/a	0	2	0	2	1	1
cefuroxima*	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	100	100	100	100
clindamicina	n/a	n/a	n/a	n/a	95	95	99	98	100	100
eritromicina	85	82	79	88	80	84	89	90	84	77
vancomicina	4	4	4	12	6	1	1	3	1	2
teicoplanina	0	n/a	0	12	6	0	1	2	1	2
linezolida	n/a	n/a	n/a	n/a	0	1	2	2	3	6
gentamicina	100	n/a	n/a	n/a	98	93	100	n/a	n/a	n/a
gentamicina em alta concentração	32	26	25	37	24	35	37	42	45	40
cotrimoxazol*	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ciprofloxacina	37	37	25	29	n/a	n/a	30	46	46	33
levofloxacina	39	31	n/a	n/a	27	29	36	44	40	33
moxifloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	23	28	20	43	41	33
tetraciclina	69	65	63	81	73	85	74	77	85	78
tigeciclina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. O símbolo \* significa que o *Enterococcus faecalis* apresenta resistência intrínseca significativa aos antibióticos assinalados com esse símbolo. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 5

Tabela 9 - Perfis de resistência microbiana do *Enterococcus faecium* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=18)	2002 (n=9)	2003 (n=28)	2004 (n=41)	2005 (n=31)	2006 (n=52)	2007 (n=40)	2008 (n=44)	2009 (n=40)	2010 (n=46)
Penicilina-G	61	67	100	97	90	96	100	91	97	93
ampicilina	61	71	91	100	n/a	n/a	100	91	90	91
imipenem	n/a	n/a	n/a	75	87	91	93	91	92	93
cefuroxima*	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	100	100	100	100
clindamicina	n/a	n/a	60	67	80	96	93	100	100	98
eritromicina	94	78	100	98	97	98	86	98	97	98
cotrimoxazol *	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
vancomicina	44	33	46	80	23	19	23	20	7	11
teicoplanina	33	n/a	13	74	13	19	19	16	7	11
linezolida	n/a	n/a	n/a	0	0	6	2	0	2	2
gentamicina	n/a	n/a	n/a	75	97	98	92	n/a	n/a	n/a
gentamicina em alta concentração	33	11	32	88	43	42	50	48	40	40
ciprofloxacina	64	78	93	100	n/a	n/a	88	93	93	91
levofloxacina	38	67	82	83	87	96	93	93	95	91
moxifloxacina	n/a	n/a	n/a	25	67	94	100	91	95	98
tetraciclina	36	37	54	88	58	45	37	25	60	72
tigeciclina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. O símbolo \* significa que o *Enterococcus faecium* apresenta resistência intrínseca significativa aos antibióticos assinalados com esse símbolo. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 6

Tabela 10 – Perfis de resistência microbiana do *Streptococcus pneumoniae* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%)

Antibióticos/anos	2001 (n=17)	2002 (n=17)	2003 (n=28)	2004 (n=33)	2005 (n=38)	2006 (n=18)	2007 (n=30)	2008 (n=18)	2009 (n=22)	2010 (n=36)
Penicilina-G	6	6	6	18	8	6	17	28	41	17
amoxicilina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
imipenem	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	4	8
cefotaxima	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6	14	11
cefotaxima non meningitis	n/a	n/a	0	0	0	6	4	0	4	0
cotrimoxazol	33	40	48	55	55	35	27	39	18	11
clindamicina	n/a	0	19	30	13	0	15	n/a	n/a	n/a
Eritromicina	24	6	25	30	21	6	13	6	41	26
cloranfenicol	n/a	n/a	15	9	3	0	3	6	4	6
rifampicina	n/a	0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
linezolid	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0
tetraciclina	20	23	29	30	11	0	10	22	9	17
levofloxacina	n/a	n/a	0	0	0	6	0	0	0	0

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 7

Tabela 11- Perfis de resistência microbiana da *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%)

Antibióticos/anos	2001 (n=177)	2002 (n=210)	2003 (n=233)	2004 (n=197)	2005 (n=183)	2006 (n=179)	2007 (n=213)	2008 (n=178)	2009 (n=251)	2010 (n=266)
amicacina	8	8	9	6	11	6	6	8	9	12
tobramicina	10	13	6	8	17	15	15	27	22	17
gentamicina	29	30	20	20	23	17	19	30	25	26
aztreonam	37	40	33	39	n/a	n/a	48	54	61	54
ceftazidima	20	28	28	32	16	17	23	30	40	38
cefepima	29	31	30	27	n/a	n/a	28	39	45	43
piperacilina/ tazobactam	19	30	23	25	22	17	19	45	53	49
imipenem	17	17	19	22	16	10	10	24	32	30
meropenem	n/a	n/a	n/a	n/a	9	8	9	16	19	17
colistina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	4	4	5	2
cotrimoxazol*	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ciprofloxacina	29	27	27	27	38	38	46	54	54	50

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. O símbolo \* significa que a *Pseudomonas aeruginosa* apresenta resistência intrínseca significativa aos antibióticos assinalados com esse símbolo. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 8

Tabela 12 - Perfis de resistência microbiana da *Acinetobacter baumannii* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=36)	2002 (n=23)	2003 (n=38)	2004 (n=55)	2005 (n=23)	2006 (n=55)	2007 (n=21)	2008 (n=139)	2009 (n=60)	2010 (n=112)
piperacilina/ tazobactam	100	86	56	86	78	76	50	61	76	96
ceftazidima	94	58	60	89	70	78	59	54	73	96
cefepima	100	100	50	86	n/a	n/a	56	46	77	96
meropenem	n/a	n/a	n/a	n/a	65	65	50	46	77	96
imipenem	89	46	28	80	63	64	45	54	82	95
colistina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	0	1
cotrimoxazol	91	67	61	35	40	55	52	46	27	85
gentamicina	94	79	71	87	88	67	18	15	55	81
isepamicina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	n/a	3	11
amicacina	17	29	0	12	5	5	0	0	0	9
tobramicina	8	29	19	24	40	35	5	8	55	83
ciprofloxacina	100	100	60	88	73	82	45	46	68	96

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 9

Tabela 13 - Perfis de resistência microbiana da *Escherichia coli* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=372)	2002 (n=525)	2003 (n=689)	2004 (n=813)	2005 (n=763)	2006 (n=982)	2007 (n=966)	2008 (n=724)	2009 (n=808)	2010 (n=882)
ampicilina	50	48	48	54	55	53	53	52	52	48
amoxicilina/ácido clavulânico	21	23	24	24	30	26	22	34	25	22
cefalotina	12	34	39	49	25	30	37	40	40	41
cefuroxima - Acetil	4	4	6	9	13	12	11	15	18	16
ceftazidima	1	1	4	7	9	8	6	9	8	7
piperacilina/ tazobactam	n/a	n/a	n/a	n/a	7	7	3	3	3	12
imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
gentamicina	6	2	4	9	10	10	9	12	8	7
amicacina	0	0	0	0	0	1	1	9	7	9
tobramicina	5	1	3	8	9	7	7	16	13	13
Fluroquinolonas (ciprofloxacina/ Pefloxacina)	11	16	14	22	22	18	21	34	22	23
levofloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	20	34	22	23
nitrofurantoína	3	2	1	2	2	2	5	7	6	6
cotrimoxazol	27	24	24	25	27	24	26	30	27	26

É de referir que a cinzento encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).

## Anexo 10

Tabela 14 - Perfis de resistência microbiana da *Klebsiella pneumoniae* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=80)	2002 (n=79)	2003 (n=127)	2004 (n=129)	2005 (n=127)	2006 (n=162)	2007 (n=211)	2008 (n=194)	2009 (n=288)	2010 (n=358)
ampicilina*	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
amoxicilina/ácido clavulânico	41	58	36	32	20	30	36	50	46	52
cefalotina	39	65	41	43	28	34	44	53	53	60
cefuroxima - acetil	11	12	9	19	15	21	41	51	51	59
ceftazidima	22	24	28	22	11	18	28	41	36	50
piperacilina/ tazobactam	n/a	n/a	n/a	n/a	13	18	27	38	29	44
imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
gentamicina	26	35	14	10	11	11	28	46	37	44
amicacina	0	0	0	0	0	0	3	13	19	38
tobramicina	22	43	19	21	11	6	7	48	43	48
Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina/ pefloxacina)	34	40	22	26	13	20	37	59	51	59
levofloxacina	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	16	20	34	59
nitrofurantoína	47	56	42	36	28	22	59	70	71	75
cotrimoxazol	38	44	35	33	24	21	38	48	46	50

O símbolo \* significa que a *Klebsiella pneumoniae* apresenta resistência intrínseca significativa aos antibióticos assinalados com esse símbolo. As combinações antibiótico/ano para as quais não estão disponíveis dados estão assinaladas com n/a (não aplicável).



## Anexo 11

Tabela 15 - Perfis de resistência microbiana do *Haemophilus influenza* aos antibióticos incluídos no estudo no período 2001-2010 (%).

Antibióticos/anos	2001 (n=17)	2002 (n=17)	2003 (n=28)	2004 (n=33)	2005 (n=38)	2006 (n=18)	2007 (n=30)	2008 (n=18)	2009 (n=22)	2010 (n=36)
Penicilina-G	6	6	6	18	8	6	17	28	41	17
amoxicilina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
imipenem	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	4	8
cefotaxima	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6	14	11
cefotaxima non meningitis	n/a	n/a	0	0	0	6	4	0	4	0
cotrimoxazol	33	40	48	55	55	35	27	39	18	11
clindamicina	n/a	0	19	30	13	0	15	n/a	n/a	n/a
Eritromicina	24	6	25	30	21	6	13	6	41	26
doranfenicol	n/a	n/a	15	9	3	0	3	6	4	6
rifampicina	n/a	0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	6	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
linezolida	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	0	0	0	0
tetraciclina	20	23	29	30	11	0	10	22	9	17
levofloxacina	n/a	n/a	0	0	0	6	0	0	0	0

É de referir que a cinzeno encontram-se os antibióticos para os quais foram efectuados gráficos.